



HAL
open science

Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante

Paul Janiaud, Dominique Douguet, Catherine Chenu, Hélène Carteron

► **To cite this version:**

Paul Janiaud, Dominique Douguet, Catherine Chenu, Hélène Carteron. Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 1999, 266 p., tableaux, graphiques, références bibliographiques. hal-01571951

HAL Id: hal-01571951

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01571951>

Submitted on 4 Aug 2017

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.

Effets sur la santé
des fibres de substitution
à l'amiante

Effets sur la santé
des fibres de substitution
à l'amiante

Dans la même collection

- La Grippe : Stratégies de vaccination, 1994
- Artériopathie des membres inférieurs : Dépistage et risque cardiovasculaire, 1994
- Rachialgies en milieu professionnel : Quelles voies de prévention ? 1995
- Sida, Maladies associées : Pistes pour de nouveaux médicaments, 1996
- Ostéoporose : Stratégies de prévention et de traitement, 1996
- Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention, 1996
- Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics, 1996 (Rapport)
- Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement, 1997
- Grande prématurité : Dépistage et prévention du risque, 1997
- Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante, 1997 (Rapport)
- Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire, 1998
- Ecstasy : Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage, 1998
- Insuffisance rénale chronique : Étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention ? 1998
- La Migraine : Connaissances descriptives, traitements et prévention, 1998
- Carences nutritionnelles : Etiologies et dépistage, 1999
- Plomb dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? 1999

Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante

Rapport établi à la demande
de la Direction Générale de la Santé
et de la Direction des Relations du Travail
(Ministère de l'Emploi et de la Solidarité)



Catalogage Electre-Bibliographie (avant publication)

Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante/INSERM.

- Paris : INSERM, 1999. - (Expertise collective)

ISBN 2-85598-739-3

RAMEAU : fibres minérales : toxicologie

DEWEY : 614.1 : Santé. Médecine préventive. Santé.

Prévention des maladies. Généralités.

Public concerné : Professionnel, spécialiste.

© Les Éditions INSERM, 1999

101, rue de Tolbiac

75013 Paris

ISBN 2.85598-739-3

ISSN 1264-1782



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC - 20, rue des Grands-Augustins - 75006 Paris).

Présentation

Réalisée à la demande de la Direction Générale de la Santé et de la Direction des Relations du Travail, la présente expertise collective de l'INSERM, consacrée aux fibres de substitution à l'amiante, analyse leurs effets sur la santé par différentes approches qui font l'objet des chapitres de ce rapport (propriétés physicochimiques, métrologie/expositions, effets sur la santé de l'homme, études expérimentales). La synthèse qui clôt cet ouvrage résume brièvement ces différents chapitres.

Consistant en une analyse approfondie de la littérature scientifique publiée jusqu'à la fin de 1997, ce travail a porté sur les principales fibres utilisées en remplacement de l'amiante : fibres minérales artificielles (laines de verre, de roche et de laitier, fibres de verre à filament continu, microfibres de verre, fibres céramiques réfractaires), fibres organiques (para-aramides, cellulose). Le cas des polyvinylalcools n'a pas été abordé en raison de la pauvreté de la littérature scientifique les concernant. On peut en effet souligner que sont utilisées massivement, en remplacement de l'amiante aujourd'hui, des fibres pour lesquelles très peu de données toxicologiques existent ; la nouveauté de leur emploi dans ces applications se traduit pareillement par une absence de données concernant leurs effets potentiels sur la santé humaine.

Groupe d'experts

Le groupe d'expertise collective réuni par l'INSERM comportait :

- Haudrey ASSIER
- Marie-Annick BILLON-GALLAND
- Paolo BOFFETTA
- Paul DE VUYST
- Pascal DUMORTIER
- Marcel GOLDBERG
- Joëlle GUIGNARD
- Jacques HAKIM
- Marie-Claude JAURAND
- Claude LAMBRÉ
- Claude LESNÉ
- Danièle LUCE
- Jean-Claude PAIRON
- Isabelle STÜCKER
- Jean-Claude TOURAY

E. ORLOWSKI a été sollicitée pour ses connaissances particulières concernant les expositions.

Personnalités auditionnées

Ont été auditionnés par le groupe d'expertise collective :

- C. MORSCHIEDT Isover St-Gobain
- J. ROTHUIZEN Rothuizen Consulting, représentant DuPont de Nemours
- P. SEBASTIEN et R. BROWN Kerlane St-Gobain / E.C.F.I.A.
- E. KAUFFER Chercheur, INRS
- P. BROCHARD Professeur, Médecine du travail, Université de Bordeaux
- M. ROLLER Chercheur, Institut für Umwelthygiene, Düsseldorf
- J. SIEMIATYCKI Professeur, IARC
- G.W. GIBBS Safety Health Environment International Consultants Corp, Adjunct Professor, University of Alberta

Nous remercions B. CARPENTIER (Isover Saint-Gobain), président du FILMM, et C. BRASERO (Rockwool) pour les informations qu'ils nous ont communiquées.

Équipe INSERM chargée de l'expertise

Cette expertise a été réalisée sous la responsabilité du service commun 15 de l'INSERM :

- PAUL JANIAUD, directeur
- DOMINIQUE DOUGUET, chef de projet
- CATHERINE CHENU, assistante
- HÉLÈNE CARTERON, Annie COURTALON, documentalistes

Sommaire

Groupe d'experts	VI
Glossaire	XIII
1 – Généralités – Propriétés physicochimiques	1
Introduction	3
Études sur la solubilité des fibres de verre	8
Réactivité physicochimique des fibres minérales artificielles	19
Références	31
Annexe	35
2 – Métrologie des fibres dans l'air – Production, utilisation – Environnement	55
Introduction	57
Méthodes utilisées pour la métrologie des fibres dans l'air	58
Données métrologiques	67
Mesures gravimétriques	87
Références	91
Annexes	97
Dépôt des particules et des fibres inhalées dans les voies respiratoires ...	97
Exposition à la wollastonite	98
3 – Effets sur la santé humaine – Cancers	99
Études épidémiologiques : aspects méthodologiques essentiels	102
Description des études épidémiologiques sur l'exposition aux fibres de substitution	118
Cancer	131
Synthèse des conclusions concernant les données épidémiologiques sur les risques de cancer associés à l'exposition aux fibres de substitution	177
Références	181

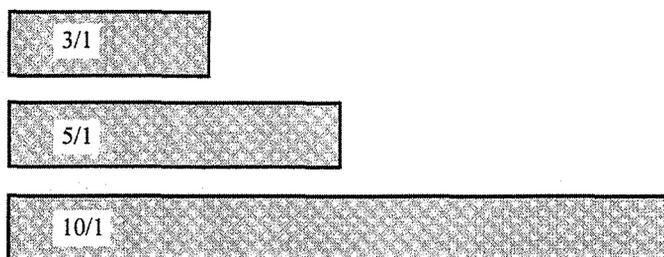
4 – Effets sur la santé humaine – Maladies respiratoires non tumorales	187
Fibrose pulmonaire (pneumoconiose)	189
Pathologie pleurale bénigne	204
Maladies respiratoires chroniques non spécifiques	212
Biométrie	232
Maladies associées à d'autres substances présentes au poste de travail ...	236
Conclusion	237
Glossaire	240
Références	242
5 – Effets sur la santé humaine – Dermatoses induites par les fibres artificielles	247
Laines de verre	249
Laines de roche	256
Fibres « minérales »	257
Fibres de céramique	258
Cellulose	258
Fibres d'aramide	259
Résumé et recommandations	259
Glossaire des termes dermatologiques	261
Références	262
6 – Effets sur la santé humaine – Autres causes de décès	267
Laine de roche/laitier	269
Laine de verre	271
Filaments continus	272
Autres fibres	274
Expositions mixtes	274
Conclusion	275
X Références	275

7 – Physiopathologie expérimentale	277
Introduction	281
Moyens d'étude	283
Échantillons étudiés	288
Pathologies résultant d'études expérimentales in vivo avec des laines d'isolation	289
Pathologies résultant d'études expérimentales in vivo avec des fibres de céramique	318
Conclusions sur les résultats obtenus avec les laines d'isolation et les céramiques	330
Pathologies résultant d'études expérimentales in vivo avec d'autres fibres	341
Devenir des fibres inhalées	343
Conclusions générales sur les études expérimentales chez l'animal	358
Études sur les mécanismes d'action au niveau cellulaire	359
Références	365
Annexe : Réaction inflammatoire et fibres	381
Synthèse	397
Introduction	398
Propriétés physicochimiques	398
Métrologie/Expositions	402
Effets de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante sur la santé de l'homme	406
Cancers	406
Maladies respiratoires chroniques non malignes	411
Affections dermatologiques	418
Autres causes de décès	419
Études expérimentales	420
Recommandations	426
Addendum à la synthèse	429

Glossaire

On trouvera dans ce glossaire les principales définitions et abréviations des termes utilisés dans les chapitres développés dans ce rapport ; les définitions des termes techniques propres à un chapitre figurent à la fin du chapitre considéré.

Fibre : Il s'agit d'une particule ayant un rapport Longueur/Diamètre $\geq 3/1$ (aspect ratio) et des côtés approximativement parallèles. Le rapport $L/d \geq 3/1$ est essentiellement basé sur un consensus établi par les hygiénistes. Les minéralogistes préfèrent souvent utiliser un rapport $5/1$, voire $10/1$, pour définir une structure fibreuse.



Fibre OMS : Les caractéristiques des fibres prises en compte dans les comptages de fibres dans les filtres d'air par microscopie optique à contraste de phase telles que définies dans la méthode OMS sont les suivantes : diamètre $\leq 3 \mu\text{m}$, $L \geq 5 \mu\text{m}$, $L/D \geq 3$. Notons que la résolution du microscope optique limite l'observation à des fibres de diamètre $\geq 0,25 \mu\text{m}$.

Les fibres OMS sont fréquemment qualifiées de « fibres respirables » dans la littérature. Cette assimilation est erronée puisque la définition de fibres OMS implique que les fibres dont le diamètre est $< 0,25 \mu\text{m}$ et la longueur $< 5 \mu\text{m}$ ne sont pas comptabilisées.

Fibre de Stanton ou fibre « S » : Stanton *et al.* (1981)¹ ont montré que les échantillons comportant le plus de fibres longues et fines et en particulier ceux comportant le plus de fibres de longueur $\geq 8 \mu\text{m}$ et de diamètre

1. Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, Smith A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestos and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst* 1981 **67** : 167-175.

$\leq 0,25 \mu\text{m}$, sont les plus pathogènes en implantation intrapleurale chez le rat et ceci quelle que soit la nature des fibres. Un effet peut déjà être observé avec des fibres de longueur $\geq 4 \mu$ et de diamètre $\geq 1,5 \mu\text{m}$. Dans les études de concentration en FMS dans l'air, les fibres de Stanton ou fibres « S » sont définies comme ayant une longueur $\geq 8 \mu\text{m}$ et un diamètre $\leq 1,5 \mu\text{m}$. Cette définition est différente de celle adoptée pour fibres de « Stanton » dans les études biométriologiques où il est habituellement fait référence à des fibres ayant un diamètre inférieur ou égal à $0,25 \mu\text{m}$ et une longueur supérieure ou égale $8 \mu\text{m}$.

Fibre respirable : L'acception courante de ce terme dans la littérature anglo-saxonne concerne les fibres qui peuvent se déposer dans le poumon profond (zone alvéolaire). D'après les travaux de Timbrell (1965)² on attribue, chez l'homme, à ces fibres, un diamètre inférieur à $3,5 \mu\text{m}$ et une longueur maximum de 200 à $250 \mu\text{m}$.

Fibre inhalable ou inspirable : Notons que des fibres de diamètre supérieur à $3 \mu\text{m}$ peuvent pénétrer et se déposer dans les voies respiratoires supérieures (zones naso-pharyngée et trachéo-bronchique) (Tretowhan *et al.* 1995)³.

Fibre naturelle : Fibre dont la structure ne résulte pas d'un procédé industriel mais dont la préparation en vue de son utilisation peut inclure divers traitement.

Fibre artificielle : Fibre n'existant pas à l'état naturel et résultant d'un procédé industriel. Le terme « synthétique » est également utilisé dans le même sens. Dans ce document le terme « artificiel » sera retenu. La dénomination de « fibres manufacturées » parfois utilisée est considérée comme inadéquate dans la mesure où les fibres naturelles font la plupart du temps l'objet d'un traitement entre leur extraction du sol et leur application industrielle.

Fibre minérale : Le terme ne s'appliquera qu'aux fibres non organiques naturelles.

Fibre inorganique : Fibre artificielle pouvant présenter une structure cristalline ou vitreuse.

Filaments continus : Fibres dont le procédé de fabrication aboutit à une génération de matière d'une longueur suffisante pour être compatible avec une utilisation sous forme de textiles. Elles sont disposées sous formes orientées parallèles.

Laine : Masse de fibres enchevêtrées dont les utilisations ne nécessitent pas qu'elles soient organisées dans l'espace selon une disposition particulière (pas de tissage).

2. Timbrell V. The inhalation of fibrous dusts. *Ann NY Acad Sci* 1965 **132** : 255-273.

3. Tretowhan WN, Burge PS, Rossiter CE, Harrington JM, Calvert IA. Study of the respiratory health of employees in seven european plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 1995 **52** : 97-104.

Liant : Produit chimique éventuellement associé aux fibres en cours de fabrication pour leur conférer une texture adaptée à l'application à laquelle elles sont destinées et/ou pour éviter la libération de poussières en cours d'usage.

Structure vitreuse : Arrangement sous forme cristalline réelle ou apparente constitué de structures ressemblant au verre. Amorphe est un synonyme.

Structure cristalline : Structure moléculaire constituant un arrangement régulier dans l'espace. On distingue des structures mono et polycristalline.

Diamètre nominal : Diamètre médian pondéré par rapport à la longueur. Les longueurs de toutes les fibres de l'échantillon sont additionnées par diamètre croissant ; le diamètre à mi-chemin de la longueur totale est le diamètre nominal. C'est une mesure du diamètre pratique à utiliser dans le cas des fibres minérales artificielles : en effet, cette mesure est indépendante du degré de fracturation (broyage) des fibres (ICPS 1988).

On peut également définir une moyenne arithmétique et une moyenne géométrique pondérées par rapport à la longueur (TIMA 1991).

FMA : Fibres minérales artificielles

FVS : Fibres vitreuses synthétiques

MMMF : Man-made mineral fibres

MMVF : Man-made vitreous fibres

1

Généralités Propriétés physicochimiques

Introduction	3
Techniques de fabrication	5
Importance des liants	6
Choix des caractéristiques principales des échantillons	6
Études sur la solubilité des fibres de verre	8
Mécanismes, méthodes d'étude	8
Mécanismes de dissolution	8
Mesures de la solubilité des fibres de verre	10
Détermination des solubilités : expression des résultats	13
Relation entre composition et durabilité des verres	15
Prédicteurs de la durabilité des verres	16
L'indice de carcinogénicité Ki	17
Autres « prédicteurs de solubilité des verres »	18
Réactivité physicochimique des fibres minérales artificielles	19
Propriétés chimiques de surface	19
Propriétés d'adsorption	21
Réactions de surface	21
Réactivité chimique	23
Activité oxydante en milieu acellulaire	23
Milieux modèles aqueux simplifiés	23
Milieux biologiques simulés	25
Rôle du fer	26
Fer apporté par la fibre dans le milieu biologique	26
Fer présent dans le milieu biologique	27

Conclusion	30
Références	31
Annexe	35

Introduction

Le développement de matériaux de substitution est un objectif qui ne peut être correctement poursuivi qu'en prenant en compte plusieurs critères. Parmi ceux-ci on peut citer : avantages, performances, coûts, mais aussi et surtout, risque pour la santé. Des produits de substitution à l'amiante existaient déjà pour certaines applications alors même que les préoccupations de santé n'étaient pas encore le motif majeur de leur émergence. Depuis qu'il est devenu indispensable de restreindre drastiquement l'utilisation des amiantes, de nombreux autres produits sont apparus, tenant compte des propriétés multiples des amiantes :

- résistance aux hautes températures ($> 800\text{ °C}$)
- non-combustibilité,
- bon pouvoir isolant thermique, électrique et phonique,
- bonne résistance aux agents chimiques acides et alcalins,
- imputrescibilité,
- résistance aux micro-organismes,
- aptitude textile.

Parmi ces produits de substitution, quelques uns sont de nature non fibreuse (talc, mica, vermiculite, par exemple), mais dans ce rapport nous nous limiterons aux connaissances actuelles sur les matériaux de type fibreux les plus fréquemment utilisés comme substituts de l'amiante.

Les fibres-substituts que l'on peut utiliser sont des fibres d'origine naturelle ou artificielle et de nature minérale ou organique, les principales étant présentées dans les tableaux 1-1 et 1-2.

Compte tenu de la multiplicité des fibres-substituts, nous nous limiterons dans ce rapport :

- aux fibres minérales artificielles (FMA), qui englobent les laines de verre, les laines de laitier et laines de roche, les fibres de verre à filament continu, les fibres spéciales ou microfibrilles et les fibres céramiques réfractaires ;
- parmi les fibres naturelles, à la wollastonite ;
- parmi les fibres organiques synthétiques, aux fibres aramide ;
- parmi les fibres organiques naturelles, à la cellulose.

Nous ne traiterons pas des fibres de polyvinylalcool, des fibres de carbone ni des fibres d'acier.

Il convient de noter que ces matériaux restent des formes manufacturées et que l'origine naturelle d'un substitut n'empêche pas la présence dans la structure du produit commercialisé de composés chimiques servant à optimiser son utilisation. On trouvera, en particulier, la présence d'agents liants et

Tableau 1-1 Produits naturels fibreux

Fibres naturelles minérales		Fibres naturelles organiques	
Amiantes		Végétales	
Serpentine :	chrysotile	Cellulose	
Amphiboles :	amosite	Chanvre ou jute (écorce de chanvre)	
	crocidolite	Sisal (agave)	
	anthophyllite	Bagasse (canne à sucre)	
	trémolite	Pulpe de bambou	
Silicate de calcium		Animales	
Wollastonite		Laine	
Argiles fibreuses			
Attapulgite-Palygorskite			
Sépiolite			
Zéolite fibreuse			
Erionite			

Tableau 1-2 Fibres minérales artificielles

Fibres vitreuses	Laines	Oxydes	MMVF
Fibres vitreuses	Filament continu	Silicates	MMVF
Fibres cristallines	Monocristalline	Oxyde	Al ₂ O ₃
		Non oxyde	SiC
Fibres cristallines	Polycristalline	Oxyde (filament continu)	Al ₂ O ₃
		Non oxyde (laine)	Saffil Zircone

anti-poussières stabilisant les laines d'isolation, ou d'additifs limitant le caractère inflammable de la cellulose.

Chacun de ces substituts peut remplacer les amiantes pour une, voire plusieurs, de leurs applications industrielles (Tableau 1-3).

A la différence des fibres du chrysotile, forme d'amiante la plus fréquemment utilisée, qui peuvent se cliver longitudinalement et générer des fibres fines même à partir d'une matrice relativement épaisse, les fibres synthétiques généralement seront plus épaisses et auront tendance à se briser transversalement. Cependant, en cours d'utilisation, l'altération du matériel de base peut libérer dans l'atmosphère des fibres pouvant pénétrer dans l'appareil respiratoire et rend donc ce matériau potentiellement à risque.

Tableau 1-3 Exemple de produits de substitution à l'amiante pour différentes applications. D'après Hodgson (1993)

Qualité	Résistance à la chaleur	Matériel de renforcement	Résistance chimique
Bonne	(> 400 °C) Laines minérales Fibres réfractaires Fibres d'acier	Aramide Carbone Fibres de verre	PAN PVA,PP Fibres de carbone Fibres réfractaires
Moyenne	(200 à 400 °C) Aramide PVA PAN Carbone Fibres de verre	Cellulose PP PAN Fibres réfractaires Laines minérales	Aramide Fibres d'acier
Mauvaise	Cellulose PP	Minéraux	Cellulose

PVA : Polyvinylalcool. PP : Polypropylène. PAN : Polyacrylonitrile

Techniques de fabrication

En ce qui concerne les fibres minérales artificielles ou FMA, selon le type de fibre-substitut préparé pour un emploi déterminé, différentes méthodes de production sont utilisées. La synthèse sera réalisée à partir de constituants divers où l'on retrouve du sable, des silicates, des borates, des oxydes mis en fusion, puis l'élaboration du matériau se diversifiera selon quatre principales techniques de production (Tableau 1-4). Selon les utilisations, différentes transformations du matériau brut pourront être effectuées.

Pour les autres types de fibres, on trouve des méthodes diverses de préparation qui ont été résumées dans des fiches techniques jointes en annexe (voir p. 34).

Tableau 1-4 Fibres artificielles vitreuses. Production

Technique de production	Étirage	Rotatif centrifuge	Soufflage Étirage-Soufflage	Atténuation de flamme
Diamètre nominal (µm)	6-15	2-9	1,2-3	0,1-3
Matériau obtenu	Filament continu de verre	Laine d'isolation (verre, roche, laitier)	Fibres réfractaires céramiques autres	Fibres de verre à usages spéciaux Microfibres

Importance des liants

Au cours de l'élaboration des fibres-substituts, différents ajouts sont effectués pour améliorer les performances du matériau. Entre autres, des agents anti-poussières ou des agents liants limitant la détérioration dans le temps sont ajoutés. Ces agents liants peuvent présenter par eux-mêmes une toxicité déjà connue. Les produits les plus couramment utilisés sont répertoriés dans le tableau 1-5.

Tableau 1-5 Nature des différents liants et anti-poussières utilisés dans la préparation des fibres minérales artificielles

Résines	Autres
Formaldéhyde - urée	Triacétate de cellulose
Formaldéhyde - Phénol	Acétate de polyvinyle
Formaldéhyde - Mélamine	Gélatine
Formaldéhyde - aniline	Pigments de carbone
Formaldéhyde - Polyvinyle	Huiles
Polyamides	Bitumes
Polyuréthanes	Caoutchouc naturel vulcanisé
Résines époxy	
Polyéthylène téréphtalate (PETP)	
Silicone	
Fluoroplastiques (Téflon PTFE)	

En revanche, les échantillons fréquemment utilisés dans de nombreuses expérimentations (in vitro ou in vivo) sont des échantillons sans liants. Ils peuvent, soit avoir été préparés spécialement pour ces études, soit avoir été sélectionnés par extraction/séparation à partir du produit fini, en fonction de certains critères (diamètre, longueur,...) requis par le protocole expérimental. Il faut par ailleurs noter que, fréquemment, les publications ne précisent pas si l'échantillon contenait ou non des liants. L'absence de liant ou d'anti-poussière à la surface des fibres n'est pas forcément un risque de sous-estimer la réactivité du produit, car la surface de la fibre peut éventuellement réagir plus rapidement avec le matériel biologique (adsorption de molécules en surface, production de radicaux...). Mais en revanche, la présence de ceux-ci peut conduire à d'autres réactions dans ce même milieu.

Choix des caractéristiques principales des échantillons

Il n'est pas possible, et ce n'est pas l'objet de ce rapport, de décrire ici toutes les caractéristiques physicochimiques des fibres-substituts répertoriées à ce jour. Le choix s'est donc restreint aux caractéristiques dimensionnelles et à

certaines propriétés physicochimiques (analyse, solubilité, réactivité de surface) qui semblent actuellement, en l'état d'avancement des travaux scientifiques, être les facteurs principaux d'une éventuelle expression d'un caractère toxique. Il faut cependant souligner que la tendance à vouloir « calquer » sur ces fibres-substituts les connaissances accumulées sur les propriétés des amiantes présente le risque d'en venir à ignorer des mécanismes toxiques propres à celles-ci. Par exemple, si le critère de durabilité est probablement pertinent dans le cas des fibres minérales artificielles, nous n'avons aucune démonstration de son rôle dans les autres cas, actuellement. Il existe ainsi des exemples de produits très biopersistants qui, à ce jour, ne sont pas réputés toxiques tels que le titane ou le carbone, et d'autres, comme la cellulose, pour lesquels nous n'avons pas d'informations réellement fiables.

Dans ce chapitre les critères essentiellement traités seront :

- Forme (fibre) et taille (longueur et diamètre) qui régulent leur capacité à être inhalé.
- Structure et composition chimique qui interviennent sur :
 - les propriétés de rigidité/flexibilité, facteurs du cheminement et du dépôt dans les voies aériennes ;
 - leur hydrosolubilité ;
 - la fragmentation qui se réalise en général par cassure transversale et non par clivage longitudinal comme dans le cas des amiantes. Ce point est important en termes d'épuration (qui va en partie influencer la biopersistance), de translocation et de détermination de la dose interne retenue ;
 - la réactivité de surface, liée aux constituants et au caractère cristallin, entre autres, qui va intervenir dans :
 - la capacité à adsorber d'autres contaminants (hydrocarbures polycycliques aromatiques,...) et à favoriser leur transport et dépôt dans les poumons,
 - l'interaction avec des molécules biologiques (protéines, ADN, lipides, carbohydrates),
 - la possibilité de générer des radicaux.

Pour simplifier la présentation, les principales propriétés physicochimiques des fibres-substituts traitées dans ce rapport sont reportées en annexe par type de fibres et, dans la suite de ce chapitre, seules les propriétés qui jouent, semble-t-il, un rôle particulièrement important seront développées.

Études sur la solubilité des fibres de verre

Mécanismes, méthodes d'étude

Mécanismes de dissolution

La corrosion des verres par des solutions aqueuses (Holland 1967) peut se dérouler selon différentes voies :

- Dissolution sélective (Touray 1980) conduisant à la formation d'une couche superficielle résiduelle, elle-même plus ou moins soluble, après lessivage des éléments les plus mobiles.
- Dissolution totale de verre continuellement exposé à la corrosion. Ce dernier mécanisme, bien établi en milieux neutres et acides pour les verres phosphatés (Bunker *et al.* 1984) ne paraît jouer, en dehors des pH très alcalins, qu'un rôle négligeable pour les verres silicatés utilisés en fibrage.
- Réaction avec la solution pouvant amener la nucléation et la croissance de phases solides pouvant être intégrées au microprofil d'altération superficielle (Touray & Baillif 1994).

La corrosion des verres est sous la dépendance de leur composition, exprimée en constituants « modificateurs » [sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca) etc] et « formateurs » [silicium (Si), bore (B)...] du « réseau vitreux ». Certains éléments, comme l'aluminium (Al), peuvent jouer les deux rôles selon leur concentration. Schématiquement, le bore et les « modificateurs » sont dissous sélectivement tandis que la couche résiduelle silicatée concentre l'aluminium et, le cas échéant, d'autres éléments comme le fer (Fe) et le zirconium (Zr). Des exemples de composition chimique d'échantillons de fibres minérales artificielles fréquemment utilisés lors de protocoles expérimentaux (in vitro ou in vivo) sont reportés dans les tableaux 1-6 et 1-7.

En milieux acides, la dissolution d'un verre ternaire simple ($\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$) peut être décrite par deux mécanismes successifs ayant chacun sa propre cinétique. Un échange ionique sélectif initialement rapide libère des ions Na^+ et Ca^{++} en laissant une couche résiduelle de silice hydratée qui est ensuite totalement dissoute. Le premier mécanisme (attaque du verre frais par des ions H^+) étant ralenti par le transport diffusionnel au travers de la couche superficielle alors que le second a une vitesse à peu près constante (Douglas & Izard 1949). Ce scénario, éventuellement compliqué par la précipitation de phases secondaires mettant en jeu une couche résiduelle silico-alumineuse ou de nature plus complexe, est transposable à la plupart des verres silicatés.

Tableau 1-6 Analyses de quelques laines de verre

Analyses (% pds)	MMVF 10 ^a	MMVF 11 ^a	MMVF 32	MMVF 33 ^a	A ^b	B ^b	C ^b	JM 100	JM 104 GW 475	753 b.s.**
SiO ₂	57,5	63,4	54,3	58,4	65	61,5	61,7	55,8	57,9	63,4
Al ₂ O ₃	5,1	3,88	13,9	5,95	1,9	0,31	0,97	5,3	5,8	3,5
Fe ₂ O ₃	0,07	0,25	0,2	0,05	0,11	0,11	0,11	0,1	0,1	2
MgO	4,13	2,82	2,43	0,18	2,55	2,99	2,94	0,5		3
CaO	7,5	7,45	19,52	1,77	7,4	15,6	7,15	2,7	3	6,1
Na ₂ O	14,95	15,45	0,79	9,6	16,1	15,51	16,06	17,9	10,1	14,6
K ₂ O	1,06	1,32	0,07	3,03	0,66	0,72	0,59	2,4	2,9	1,1
TiO ₂	0,01	0,06	0,66		0,02	0,02	0,02			
B ₂ O ₃	8,75	4,45	7,59	11,04	4,7	9,2	9,15		10,7	5,6
BaO			0,2	4,88				4,7		
ZrO ₂	0,03	0,03	0,04	0,02		0,04				
P ₂ O ₅					1,1		1,05			
MnO		0,01			0	0,01	0,01			
SO ₃	0,12	0,33			0,03		0,2			
ZnO				4,88				3,2		
KI*	26,2	23,7	2,6	13,72	27,6	37,35	34	12,9	15,1	23,4

* KI = Somme des oxydes (Na, K, Ca, Mg, Ba, B) - 2 × Al₂O₃.

^a: TIMA ; ^b: St Gobain.

**b.s. : borosilicate.

A pH proche de la neutralité (représentatif des milieux extracellulaires comme les sécrétions tapissant les voies aériennes), un scénario comparable est communément admis. Toutefois, l'idée d'un lessivage des alcalins, contrôlé par diffusion au travers d'une couche résiduelle peu perméable et peu soluble, n'est probablement pas générale. Des expériences menées sur la dissolution de fibres de verre banal (*glasswool*), montrent que les taux de lessivage ne sont pas contrôlés par la couche superficielle dont le taux de dissolution peut être élevé. A l'échelle macroscopique, tout se passe comme si la dissolution était congruente (Mattson 1994). Ce résultat n'est pas transposable aux fibres de laitier, pour lesquelles la couche superficielle est probablement stabilisée par la présence d'aluminium et dont la dissolution est alors conforme au schéma traditionnel (Douglas & Izard 1949). Les laines de roche (Mattson 1994) présentent un comportement intermédiaire.

Tableau 1-7 Analyses de quelques laines de roche et laines de laitier

Analyses (% pds)	MMVF 21	MMVF 22 ^a	MMVF 31 ^a	MMVF 50 ^a	F ^b	G ^b	H ^b	J ^b (X607) (PR221)	L ^b	M ^b	O ^b	P ^b	PR 191 ^c
SiO ₂	45,9	38,35	38,85	38,8	56,3	60,1	57,2	58,3	46,3	57,9	50,3	65,4	53,7
Al ₂ O ₃	13,75	10,55	23,2	32,8	3,15	0,45	3,9	1,25	13,5	0,4	2,9	0,93	2,4
Fe ₂ O ₃	6,9	0,3	7,52	7	0,25	6,05	0,28	0,1	13,22	0,1	0,4	0,06	7,4
MgO	9,5	9,9	9,6	1,8	6,4	8,3	9,85	0,4	9,1	3,4	10,3	3,2	16,8
CaO	17	37,5	15	15,3	26,1	18,8	25,15	38,7	10,04	8,3	31,3	7,4	13,5
Na ₂ O	2,46	0,38	1,87	0,2	3,2	5,5	0,17	0,3	3,05	17,9	4,7	15,7	0,2
K ₂ O	1,26	0,45	0,8	0,7	0,65	0,15	0,1	0,1	1,41	0,3	0,2	0,37	0,3
TiO ₂	2,97	0,45	2,09	1,6	0,1	0,05	0,09	0,05	2,57		0,1	0,02	0,2
B ₂ O ₃		0			0	0	0	0	0	11,9		6,1	
BaO	-		0,04			0							
ZrO ₂		0,06	0,06			0	0	0	0				4
P ₂ O ₅	0,26		0,42		2,9	0,08	2,85	0,05	0,35		0,04	1	4,2
MnO		0,7	0,3		0,04	0,01	0	0	0,21		0,05		
SO ₃	0,15	1,81	0,06			0,05	0,03	0	0				
ZnO													
KI*	2,72	27,1	(-)19	(-)47,6	30	31,85	27,47	37	(-)3,4	41	40,7	30,9	26

* KI = Somme des oxydes (Na, K, Ca, Mg, Ba, B) - 2 x Al₂O₃.

^a: TIMA ; ^b: St Gobain ; ^c: Hanovre.

Mesures de la solubilité des fibres de verre

Les tests « in vitro » en milieu biologique simulé peuvent être effectués selon de nombreux protocoles (de Méringo *et al.* 1994) (Tableau 1-8). Il y a fondamentalement deux catégories d'essais : statiques et dynamiques, les seconds étant aujourd'hui les plus employés et la source du plus grand nombre de résultats utiles.

- Les essais statiques, où les fibres sont simplement en suspension dans un grand volume de solution saline, ont l'avantage d'une mise en œuvre facile et bien reproductible. Cependant, sauf en utilisant de très grands rapports : masse de solution/masse de fibres (Baillif & Touray 1994), ils ont les inconvénients des systèmes fermés. Il y a mise en jeu de deux phénomènes contraires :
 - accélération de la dissolution par élévation du pH liée à la solubilisation des alcalins et alcalino-terreux (qui consomme des protons) dès que le pouvoir tampon de la solution est dépassé
 - ralentissement de la dissolution, par accumulation des produits en solution.

- Les essais dynamiques (Scholze & Conradt 1987) consistent à faire circuler, à débit fixé, une solution physiologique au travers d'un volume de fibres comprimées entre deux disques perforés. Sauf pour les très faibles débits

Tableau 1-8 Méthodes de mesure de solubilité. D'après De Méringo *et al.* 1992

Référence	Fluide	pH	Fibre	Système de test	Mesures	Nbre de fibres mesurées	Résultats
Tiesler 1981	eau (sans tampon)	7,5 (→ 9 durant l'attaque)	Verre textile (E) Laine de verre, roche, laitier (toutes de qualité commerciale) D : #3 µm	Quasi continu	Composants dissous	13	Diminution de la durabilité textile > laine de roche > laine de laitier > laine roche. Influence des changements du pH durant l'attaque causés par le lessivement des alcalins
Leineweber 1982	dérivé du Gamble	7,5 ↑ 9,0	Siliceux 6 D : #3 µm	Continu 1 440 ml	Poids restant ng/cm ² /h	6	10-300 ng/cm ² /h
Förster 1982	dérivé du Gamble	7,5 ↑ 8,9	Chrysolite Crocidolite 20 MMMF (toutes de qualité commerciale) D : 0,02-5 µm	Stationnaire Agitation	Si en solution Perte de Si ng/cm ² /h	22	10 ng/cm ² /h
Klingholz & Steinkopf 1982	dérivé du Gamble	7,5	Laine de verre, roche, basalte, laitier	Stationnaire Continu	Si en solution Perte de Si et d'autres composants	4	Lessivage des différents composés
Förster & Klingholz 1982	dérivé du Gamble	7,4 ↑ 9,0	6 MMMF D 3 µm (toute de qualité commerciale) D : 3 µm	Statique	Perte de Si ng/cm ² /h et µm/an	6	10-100 ng/cm ² /h
Feck 1984	dérivé du Gamble	8,2 ↑ 9,3	19 MMMF 4 naturelles (toutes de qualité commerciale) D : 3 µm	Statique, dynamique	Composés importants en solution	23	4-170 ng/cm ² /h 0,14-6,0 µm/an
Scholze & Condradt 1987	dérivé du Gamble	7,6±0,2	7 vitreuses 3 réfractaires 3 naturelles D : 0,005-4,9 µm	Dynamique (40 ml/jour) 200 ml/g jour	Si en solution Perte de Si (B, K) nm/jour et µm/an	13	0,08-1,3 µm/an
Bauer & Law 1988	Gamble modifié	7,6±0,2	Laine de verre D : < 3 µm	Dynamique 120 ml/jour	Si en solution % SiO ₂ /jour extraits en 6 mois	10	0,00021-0,30 % Si/jour
Larsen 1989	Gamble modifié	7,5	Laine de verre, de roche, micro-fibres de verre, fibres minérales naturelles	Statique	Vitesse de dissolution initiale (à partir de la perte de Si)	6	5-860 ng/cm ² /jour
Rockwool patent 1990	dérivé du Gamble		Fibres minérales D : 3 µm	Statique 5 heures	Si en solution ppm SiO ₂ perdu	7	1,84-10,80 ppm SiO ₂

Tableau 1-8 Méthodes de mesure de solubilité (suite)

Référence	Fluide	pH	Fibre	Système de test	Mesures	Nbre de fibres mesurées	Résultats
Potter & Mattson 1991	Kanapilly et dérivé du Gamble	7,4±0,2	30 verres D : 10 µm, 2 µm	Dynamique 290 ml/jour	Poids perdu des composants dans la solution ppm SiO ₂ perdu	30	09-887 ng/cm ² /h
Théolhan 1992	dérivé du Gamble	7,4 ou 4,5	D : textile 10 µm Spécial 0 ; 5 ; 3 ; 20 µm Standard : 3µm 62 compositions verre et roche	Dynamique Identique à Scholze et Condradt Débit variable	Si en solution % de Si perdu nm/jour	165	Influence de : - masse de l'échantillon - diamètre des fibres - débit
Baillif & Touray 1992	Kanapilly et Gamble modifié	8,0 ↓ 8,8	4 verres	Statique 30 mg dans 250 ml Dynamique 50 mg dans 40 ml/jour	Si en solution Poids perdu ng/cm ² /h	4	Influence de la teneur en Al et P 115-6580 ng/cm ² /h
Baymel 1992	Kanapilly simulé	7,6	Microsphères calibrées 8 verres	Dynamique 288 ml/jour 29 ml/jour	Si perdu ng/cm ² /h	8	
Sebastien 1992	dérivé du Gamble	7,5 ; 5,0	Laine de verre et de laitier	Dynamique 40 ml/min 40 jours	Si perdu ng/cm ² /h et nm/jour	78	Influence de la composition chimique, du pH de fluide et du procédé de production 0,94-509 ng/cm ² /h
Hesterberg 1992	Gamble	7,4 ; 4,0	Laine de verre et de laitier	Dynamique 40 ml/jour	Si perdu ng/cm ² /h	5	Fibres solubles pH 4,5 ; 4,7
Christensen 1992	Gamble modifié	7,5 ; 4,7	Laine de verre, de roche, laitier	Statique 4 jours	Si dans le liquide	5	Laine de roche plus soluble à pH 4,5 qu'à pH 7,5

(Mattson 1994), on s'affranchit alors des inconvénients des systèmes fermés. Par contre, il est plus difficile de reproduire les essais car la texture de l'aggrégat de fibres doit strictement rester la même d'un essai à l'autre. Une étude critique de l'influence des paramètres expérimentaux sur les résultats a été menée par Théolhan et de Méringo (1994). Outre la nature du verre et la composition de la solution (en particulier son pH), le débit et la surface spécifique des fibres de l'échantillon interviennent de façon critique. C'est dire que si les « solubilités » publiées dans un même article sont comparables entre elles, il ne faut pas s'étonner des différences de résultats obtenus entre laboratoires différents. Les travaux de normalisation de cet essai, actuellement en cours, devraient permettre d'aider à résoudre cette difficulté. Une norme

AFNOR définissant la procédure de détermination de la durabilité chimique de fibres de verre dans des solutions physiologiques devrait être publiée à la fin de 1998.

Détermination des solubilités : expression des résultats

Les « solubilités » des verres dans des solutions physiologiques artificielles dont les principales compositions sont indiquées dans le tableau 1-9, peuvent être exprimées à partir des pertes de masse mesurées ou, alternativement, des courbes de libération de la silice et des éléments mobiles (alcalins, alcalino-terreux, bore). Les pertes de masse mesurées sont probablement les données les moins précises, du fait du gain de poids (faible mais inconnu) lié à l'hydratation. A partir des quantités libérées de silice, on peut calculer la masse totale de verre dissous ; les quantités extraites de bore ou d'éléments « modificateurs » permettent de calculer la masse de verre dissous et de verre lessivé. Si, aux erreurs analytiques près, les résultats sont semblables, la présence d'une couche lessivée n'est plus perceptible et la dissolution peut-être qualifiée de macroscopiquement congruente.

Les « solubilités » sont en réalité des vitesses de dissolution, v , où les constantes cinétiques correspondantes, k , sont calculées pour une cinétique du premier ordre par rapport à la surface réactionnelle. L'hypothèse faite et généralement vérifiée, au moins aux courtes échéances, est celle d'une vitesse de corrosion constante. Ce modèle s'applique bien à des fibres relativement peu solubles et à la dissolution macroscopiquement congruente. On montre alors que si M_0 est la masse initiale du verre et M sa masse au temps t , le terme $(1-(M/M_0)^{1/2})$ est une fonction linéaire de t . La pente de la droite représentative est proportionnelle à k (Potter & Mattson 1991). Une expression équivalente qui concerne la vitesse de dissolution du « réseau » siliceux, v , calculée à partir de la silice dissoute, a été utilisée par Thélohan et de Méringo (1994). Elle est égale à la vitesse globale de dissolution du verre dans la mesure où le processus peut être considéré comme macroscopiquement congruent. Par contre, lorsque la dissolution sélective l'emporte, ou lorsque l'accumulation des produits de dissolution devient un facteur limitant, la constante de vitesse k devient variable. Une expression de k a été proposée pour tenir compte de cette diminution de la vitesse avec le temps (Touray & Baillif 1994).

Avec le développement des normes de solubilité « in vitro » des fibres minérales artificielles, il est important d'avoir la meilleure précision possible sur la valeur du coefficient de dissolution K_{dis} . En particulier, l'échantillon d'essai, éventuellement tamisé pour éliminer la fraction non fibreuse, doit avoir une surface réactionnelle bien connue ainsi que des longueurs et diamètres de fibres statistiquement déterminées. La surface peut être mesurée par un essai BET. Par ailleurs, la configuration cylindrique des fibres permet le calcul de la surface d'une masse de fibres de densité connue par connaissance du critère « diamètre moyen ». Dans le cas le plus simple, celui d'un filament continu

Tableau 1-9 Composition des principales solutions « physiologiques » artificielles utilisées dans les tests de solubilité.
 Analyse : mg.l^{-1} (y compris les molécules d'eau de cristallisation des sels mises entre parenthèses)

Références	MgCl ₂	NaCl	KCl	CaCl ₂	Na ₂ SO ₄	Na ₂ HPO ₄	NaHCO ₃	Na ₂ tartrate	Na ₃ citrate	Na lactate	Na pyruvate	Glycine	Autres ajouts	pH
Gamble 1952	212 (6)	6 171	311	255 (2)	79	148	2 571						Na acétate (3) 1 065	8,4
Scholze <i>et al.</i> 1987	212 (6)	6 415		318 (4)	179 (10)	148	2 703	180 (2)	186 (5,5)	175	172	118	N ₂ CO ₂	7,6
Kanapilly <i>et al.</i> 1973		6 780		29 (2)		188 (2)	2 268		59 (2)			450	NH ₄ Cl 535 H ₂ SO ₄ 49	7,6
Christensen <i>et al.</i> 1994	212 (6)	7 120		29 (2)	79	148	1 950	180 (2)	152 (2)	156 ac. lactique	172	118	formalin 1 ml N ₂ CO ₂	7,7
Théolan <i>et al.</i> 1994	212 (6)	6 415		193	79	358 (12)		180 (2)	153 (2)	175	172	118	formaldéhyde 1 ml	7,6
Alexander <i>et al.</i> 1994 <i>Solution saline</i>		6 780				171	2 268		59 (2)			450	H ₂ SO ₄ 49	7,6
Alexander <i>et al.</i> 1994 <i>SBF (fluide synthétique)</i>	305	8 161	224	368 (2)	71	NH ₄ HPO ₄ 132	353						HCl 4640 Triét.amine 6 050 N ₂ CO ₂	7,5

régulier, celui-ci est une constante. Il peut aussi s'agir d'une fonction gaussienne (Potter & Mattson 1991). Pratiquement, on considère le diamètre moyen pondéré par la longueur dans la formule permettant le calcul de la valeur du coefficient de dissolution K_{dis} :

$$K_{dis} = \frac{\rho D_o}{0,48} \left[1 - \sqrt{1 - \left(1 + \frac{\sigma_o^2}{D_o^2}\right) \frac{\Delta M}{M_o}} \right]$$

avec

K_{dis} : coefficient de dissolution,

ρ : masse volumique,

D_o : diamètre moyen pondéré par la longueur,

t : temps écoulé depuis le début de l'essai

σ_o : écart type moyen pondéré par la longueur

$\frac{\Delta M}{M_o}$: perte de masse

Au total, à pH proche de la neutralité et pour des compositions de fibres les plus courantes, les laines de laitier et de verre sont en général solubilisées plus rapidement que les laines de roches (Mattson 1994). la conclusion serait différente à pH 4,5 (Thélohan & de Méringo 1994) qui est censé représenter le pH du phagolysosome dans lequel une partie des fibres longues partiellement phagocytées peut se trouver.

Il faut bien prendre en compte que la similitude entre le milieu dans lequel baignent les fibres et celui des sécrétions des voies aériennes s'arrête au pH et aux constituants minéraux. Les constituants biologiques : protéines, lipides (surfactant), carbohydrates, sont remarquablement absents des milieux habituellement utilisés pour réaliser ces essais de solubilité in vitro acellulaire. Même si les conclusions de certaines études montrent des relations intéressantes, la prédiction du caractère éventuellement toxique d'un échantillon de fibre ne peut se faire uniquement sur ces bases, mais les données sur la solubilité doivent être prises en compte dans un ensemble de résultats plus complet.

Relation entre composition et durabilité des verres

A partir des mesures de vitesse de dissolution, il est possible d'apprécier, dans certaines limites, le rôle de divers composants sur la solubilité des verres : aluminium, titane et probablement fer la diminuent, alors que sodium, potassium, calcium, magnésium, bore l'augmentent (Potter & Mattson 1991), comme le phosphore, dont de faibles proportions peuvent jouer un rôle significatif (Baillif & Touray 1994). Ces corrélations ne sont pas généralisables à l'ensemble des compositions de verres silicatés, ce qui pose le problème de la pertinence des « prédicteurs chimiques de durabilité » de ceux-ci.

Prédicteurs de la durabilité des verres

Le nombre d'études des mécanismes d'évolution in vivo des fibres vitreuses inhalées est aujourd'hui trop faible pour que l'on puisse dégager des conclusions générales sur la signification des études in vitro. On peut envisager de corréler la durabilité in vitro avec la composition chimique des verres, celle-ci étant représentée par un coefficient synthétique à valeur de « prédicteur de solubilité ». Plusieurs types de classement ont été proposés à partir de la composition chimique des fibres minérales artificielles. Ainsi, la somme des oxydes alcalins et alcalino-terreux (exprimée en % en masse) constitue, selon qu'elle est supérieure ou inférieure à 18 %, un critère de discrimination utilisé par la Commission Européenne (Directive 97/69/CE du 5 décembre 1997) pour classer les fibres minérales artificielles en classe 3 ou en classe 2 en ce qui concerne leur caractère carcinogène. Ceci correspond à l'indice K_{NB} proposé par EURIMA (Association européenne des producteurs de laine d'isolation). Le tableau 1-10 présente un classement possible en fonction de critères analytiques (basés sur le contenu en alcalins et alcalino-terreux) et physiques (dimensions). Un autre indice, le K_i ou *Karcinogenicity Index* est proposé par les instances allemandes (AGS).

Tableau 1-10 Différenciation des fibres minérales artificielles siliceuses selon des paramètres physicochimiques

Paramètres classant	Total des alcalins et alcalino-terreux en poids		
	Moins de 2 %	De 2 à 18 %	Plus de 18 %
Fibres parallèles moins de 0,1 % en pds de $d < 4 \mu\text{m}$	Fibres céramiques en filament continu	Filament continu de verre*	Filament continu de verre
Fibres non parallèles plus de 1 % en pds de $d < 3 \mu\text{m}$, moins de 1 % en pds de $d < 1 \mu\text{m}$	Fibres céramiques réfractaires	Fibres épaisses pour usages spéciaux	Laines d'isolation
Fibres non parallèles plus de 1 % en pds de $d < 1 \mu\text{m}$	Fibres céramiques réfractaires	Fibres de verre fines pour usages spéciaux	Fibres de verre fines pour usages spéciaux

* La seule exception connue est un produit d'importation (d nominal 3,5 à 5 μm) mis sur le marché en petite quantité (60T en 1990) et vendu sous forme de fibres dispersées.

L'indice de carcinogénicité, Ki

Les autorités allemandes utilisent, pour l'appréciation du caractère carcinogène des fibres vitreuses, et celle de leur biodégradabilité, un coefficient prédictif empirique, basé sur la composition des verres, exprimée en pourcentages pondéraux :

$$K_i = CaO + MgO + Na_2O + K_2O + B_2O_3 + BaO - 2 (Al_2O_3)$$

La base empirique justifiant l'utilisation de ce coefficient proposée par Roller *et al.* (communication au groupe de travail) est une droite, en coordonnées semi-logarithmiques, corrélant le Ki avec le nombre de fibres nécessaires pour provoquer l'apparition de 25 % de tumeurs (TD₂₅) chez le rat, après une injection intrapéritonéale (ip). Cette approche appelle deux remarques préalables :

- signification, quant au caractère cancérigène d'une fibre vitreuse, d'une injection ip chez le rat par rapport à une inhalation chez l'homme,
- pertinence d'une approche qui néglige les facteurs géométriques alors que le consensus général est que les effets carcinogènes les plus marqués sont liés à l'inhalation de « fibres durables, longues et fines », ce qui suppose que l'on tienne compte du facteur forme.

Cet indice pourrait servir d'indice de carcinogénicité si la corrélation « caractère carcinogène et biopersistance des fibres » est convenable, en supposant que cette dernière propriété dépende en priorité de la durabilité chimique. Cette notion reste à confirmer et, actuellement, ne peut être prise en compte sérieusement que pour les fibres minérales artificielles. Sa pertinence dans le cas des fibres organiques naturelles et artificielles est inconnue.

L'expression de Ki peut sembler qualitativement intéressante pour prédire le comportement d'un verre à la corrosion car elle met en balance deux aspects de la dissolution sélective : l'aptitude au lessivage des éléments modificateurs, comptés positivement et l'aptitude à développer une barrière diffusionnelle silico-alumineuse (d'où l'intérêt de la pondération par un facteur 2 adoptée pour Al₂O₃), comptée négativement. Au total, la formule utilisée cherche empiriquement à quantifier des faits d'observation connus qualitativement sur la relation durabilité-composition. Cependant des reproches justifiés ont été faits au concept de Ki (Brown *et al.* 1995) :

- La corrélation entre Ki et « solubilité » paraît avoir été obtenue en utilisant les données expérimentales de Potter et Mattson (1991) qui correspondent à un petit nombre de verres.
- La pondération des concentrations par un facteur unitaire (2 pour Al₂O₃) ne présente que l'avantage de la simplicité, elle n'a aucune base scientifiquement étayée.
- Il est surprenant que les concentrations utilisées soient pondérales et non molaires, car les mécanismes de dissolution mettent en jeu les atomes et leurs

liaisons. D'autre part, cette procédure minimise fortement le rôle d'un élément léger tel que le bore.

- La liste des constituants possibles, par exemple dans des laines de roche ou dans certaines fibres spéciales, est incomplète. Il manque, en particulier, TiO_2 , ZrO_2 , P_2O_5 et FeO . Enfin, SiO_2 est supposé être le complément à 100 % des autres oxydes.

Ces remarques montrent que la relation entre le K_i et la solubilité n'est pas générale car elle ne peut s'appliquer qu'aux verres du système (CaO , MgO , Na_2O , K_2O , B_2O_3 , BaO , Al_2O_3 , SiO_2). En effet, en ajoutant un seul constituant supplémentaire, X_nO_m , et en maintenant constante la somme des concentrations pondérales de X_nO_m et SiO_2 , il est possible d'élaborer une gamme de verres de composition (et probablement de durabilité) variables avec un K_i constant.

L'idée d'un indice empirique de dégradabilité des verres est intéressante, mais l'expression ultra-simplifiée, sous forme d'un « K_i généralisé » ne paraît pas recevable. Dans des domaines de composition limités, on pourrait établir des « K_i locaux » en définissant expérimentalement les coefficients de pondération des concentrations (molaires) des différents constituants.

Autres « prédicteurs de solubilité des verres »

Des raisons d'ordre théorique peuvent conduire à préférer un indice « chimico-structural », l'abondance des oxygènes non pontants (*Non Bridging Oxygen* ou NBO), ou un indice thermochimique, supposé représentatif de la solubilité du verre, l'énergie libre d'hydratation.

Prédicteur thermochimique Il a été montré par différents auteurs que l'énergie libre d'hydratation d'un verre, calculée à partir des données thermodynamiques relatives aux constituants, était corrélée très approximativement à sa vitesse de dissolution initiale déterminée in vitro. Cette approche thermochimique simplifiée (Paul 1982), basée sur la loi d'action de masse, est a priori séduisante mais peut difficilement être acceptée. Elle postule en effet qu'il existe, au moins de façon théorique, un état de saturation atteint de façon réversible (verre à l'équilibre avec la solution). La réversibilité suppose explicitement un processus congruent alors que la dissolution des verres silicatés, du fait de l'existence d'une extraction sélective de certains éléments, est par essence irréversible.

Prédicteur « chimico-structural » L'idée que la corrosion aqueuse d'un verre dépend, entre autre, de son organisation à courte distance est communément admise. Rappelons que les unités structurales fondamentales des verres silicatés sont des tétraèdres SiO_4^{4-} , organisés en réseau plus ou moins polymérisé. Dans ce schéma, tout atome d'oxygène reliant deux tétraèdres est qualifié de

pontant. Inversement, les oxygènes reliant un tétraèdre à un élément « modificateur » assurant l'électroneutralité (ex : Ca, Na,...) sont qualifiés « d'oxygènes non-pontants » (NBO). L'importance relative des NBO reflète l'importance des coupures du réseau Si-O-Si et par conséquent la dégrabilité du matériau vitreux. L'utilisation d'un coefficient K_{NB} (défini comme la somme des constituants modificateurs exprimés sous forme de pourcentages pondéraux d'oxydes) fait implicitement référence aux oxygènes non pontants :

$$K_{\text{NB}} = [\text{Na}_2\text{O}] + [\text{K}_2\text{O}] + [\text{CaO}] + [\text{MgO}]$$

L'abondance des NBO a été quantifiée de plusieurs façons dans la littérature. La formulation de (NBO/T) proposée par Mysen (1988) est normalisée à T, proportion de cations en coordinence tétraédrique. Une valeur élevée de NBO/T reflétant un faible degré de polymérisation du réseau Si-O-Si, on peut espérer que cet indice recèle une information sur la cinétique d'extraction des constituants les plus mobiles. En fait, une telle information n'est pas suffisante. Les essais *in vitro* montrent que c'est la solubilisation de la « couche résiduelle » formée pendant cette étape qui contrôle la disparition de certaines fibres, ce que l'indice K_{NB} ou l'abondance des NBO ne peut prévoir.

En conclusion, il n'existe pas, à notre connaissance, de prédicteur généralisé de la solubilité des verres assez simple pour être appliqué sans ambiguïté et suffisamment fiable pour avoir une valeur réglementaire. La raison majeure réside en la complexité du mécanisme de dissolution dont la connaissance ne peut se laisser réduire à un simple indice déduit de la composition chimique globale et cela, quels que soient les composants du verre silicaté considérés.

Réactivité physicochimique des fibres minérales artificielles

Parmi les paramètres à l'origine des risques toxiques que peuvent présenter les fibres, il faut citer principalement : l'« effet fibre », la structure de la fibre et sa nature chimique. Pour des fibres de mêmes caractéristiques dimensionnelles, les facteurs chimiques et structuraux vont jouer sur la solubilité en milieu biologique et sur la réactivité chimique de surface de celles-ci.

Propriétés chimiques de surface

Depuis longtemps, de nombreux auteurs se sont intéressés à l'« effet fibre » ; ce n'est que plus récemment que la réactivité chimique de surface de la fibre a été prise en compte. Alors que de nombreux travaux, ces dernières années, ont montré l'importance de ces facteurs pour les amiantes, la littérature est peu abondante pour les fibres de substitution. Un ancien travail de Donnet

(1975) a mis en évidence une microporosité de deux fibres de verre de synthèse, mais ce n'est que plus récemment que ce type de recherche s'est ensuite affirmé avec les développements techniques permettant des études de surface (Hochella 1993).

La surface d'un matériau est en fait la limite d'une structure tridimensionnelle. Elle n'est pas uniforme à l'échelle macroscopique et peut comporter des irrégularités, piqûres, cassures plus ou moins nettes, appelées défauts de surface. On sait que les fibres minérales artificielles (FMA), contrairement aux fibres d'amiante (chrysotile), ne subissent pas de clivages longitudinaux mais que des cassures transversales peuvent apparaître. En surface, à l'échelle atomique, selon la composition chimique du matériau, différents sites de réactivité peuvent être présents, selon les éléments chimiques prédominants en surface-même ou à proximité de celle-ci.

Fubini *et al.* (1991) citent, parmi les fonctionnalités chimiques importantes de la surface d'une fibre,

- des sites acides ou basiques de Bronstedt ou de Lewis (présence de protons, de radicaux hydroxyles, de lacunes électroniques...);
- des sites porteurs de liaisons hydrogène, faibles mais capables de générer d'autres réactions;
- des liaisons insaturées, dites liaisons pendantes;
- des charges localisées liées à des défauts de surface;
- des ions métalliques (en particulier des ions de métaux de transition pouvant exister sous différents états d'oxydation tels que le fer, le chrome, le nickel...) faiblement coordonnés, c'est-à-dire susceptibles de se lier facilement avec d'autres éléments ou molécules du milieu environnant.

Cette situation dépend de l'histoire mécanique de la fibre, de ses traitements thermiques préalables, des traitements chimiques qu'elle a subis au cours de son élaboration, des liants ajoutés, de la présence éventuelle d'impuretés adsorbées en surface. Ce sont souvent des caractéristiques qui ne sont pas mentionnées dans les publications à propos des échantillons étudiés, et souvent non communiquées par les fabricants.

Fubini (1994) a ainsi montré que les FMA, qui sont pour la plupart des fibres vitreuses, peuvent présenter des propriétés voisines de celles du quartz ou de poussières vitreuses de silice. Selon les traitements thermiques, les broyages, le traitement par ultra-sons, les solubilisations partielles de ces fibres dans certains milieux, on peut obtenir des particules isométriques dont les propriétés s'en rapprochent. Des travaux ont été faits, par résonance paramagnétique électronique (RPE), sur divers échantillons de fibres : laine de verre commerciale, fibre de verre JM104 de John Manville, laines de roche provenant de la cohorte historique européenne étudiée par Simonato *et al.* (1987). Ils ont permis d'identifier en surface des fibres la présence de sites à liaisons incomplètes liés au silicium présent, et de sites Fe^{3+} , soit présents à l'origine, soit provenant d'une oxydation des ions Fe^{2+} de la structure durant l'expérimentation. Le taux de fer dans ces échantillons exprimé en Fe_2O_3 en masse était

entre 0,1 et 6 %. Fubini a montré que, selon les traitements thermiques ou mécaniques que subissent les fibres, les signaux enregistrés par résonance paramagnétique électronique, pour le silicium et le Fe^{3+} , montrent une modification des sites de surface.

Selon les sites à la surface des fibres, le milieu environnant ne jouera pas le même rôle. Si dans le domaine de la chimie du solide, de nombreux travaux ont porté sur l'influence des gaz ou des liquides sur les surfaces des matériaux, à notre connaissance Kasemo et Lausmaa (1994) sont les seuls auteurs ayant essayé de faire une synthèse sur les interfaces matériaux-tissus vivants. Ils soulignent que la surface d'un matériau dans un quelconque environnement réagit avec les molécules présentes dans l'air, avec les molécules d'eau ou d'autres, dans des temps très courts toujours dans le sens d'un abaissement de l'énergie du système, lorsque c'est possible. Les molécules présentes peuvent s'adsorber en surface ou, si elles sont petites, diffuser dans le solide, mais, à l'inverse, d'autres molécules peuvent aussi désorber dans le milieu biologique où la fibre est plongée. Le schéma (Fig. 1-1) résume les différentes possibilités qui peuvent coexister.

On peut également dans certains cas avoir des effets catalytiques de la fibre, qui vont produire des modifications de conformation des protéines par exemple.

Propriétés d'adsorption

La présence de sites de surface peut être connue par des études d'adsorption ; les travaux dans ce sens avec des fibres-substituts sont en très petit nombre. Une étude portant sur l'adsorption du benzopyrène (Ba-P) (Gerde & Scholander 1988) montre des propriétés d'adsorption sur trois échantillons de laine de verre, laine de roche et laine de laitier, comparés à des fibres d'amiante UICC ; les auteurs concluent à une faible adsorption directe du Ba-P dans tous les cas, mais aussi à la possibilité d'adsorption de surfactants qui pourrait créer une couche lipidique en surface et entraîner d'autres réactions.

Réactions de surface

D'autres auteurs signalent avoir recouvert les fibres avant certaines expérimentations. Ainsi, Hill *et al.* (1996) recouvrent des fibres de verre (MMVF 21 et JM 100/475) et des fibres céramiques (RCF1) d'immunoglobuline de rat, constituant normal du fluide pulmonaire, avant d'étudier l'effet d'un stress oxydant. De même, Ghio *et al.* (1996), utilisant la propriété d'acidité de groupes fonctionnels de surface qui ont la capacité de complexer des métaux de transition, ont ainsi fixé des ions Fe^{3+} ou Zn^{2+} sur des silicates non

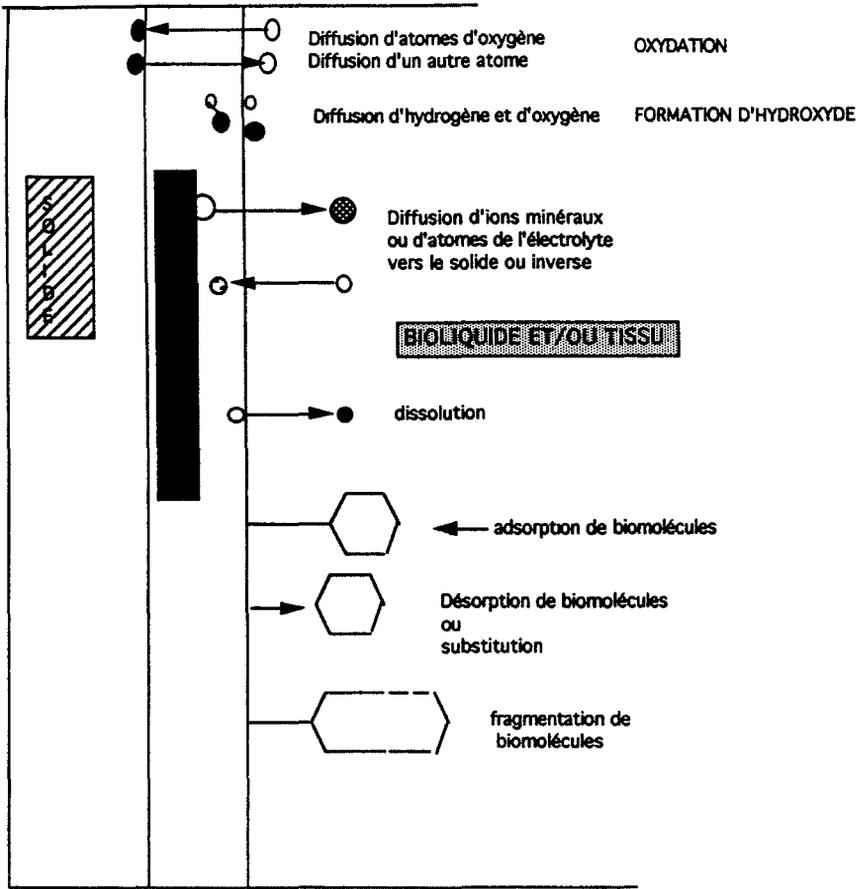


Fig. 1-1 Illustration de quelques processus moléculaires à l'interface matériau-environnement biologique. D'après Kasemo et Lausmaa (1994)

fibreuse. Signalons également l'utilisation fréquente de desferoxamine, complexant du fer 3^+ qui le bloque en surface de la fibre, ce qui n'est autre qu'une réaction de surface.

Il apparaît nécessaire de bien définir les caractéristiques des échantillons qui vont être utilisés pour des études, non seulement les dimensions, mais également l'état de surface, les traitements mécaniques, thermiques ou chimiques effectués, tous susceptibles de modifier la réactivité de la fibre en expérimentation.

Réactivité chimique

Activité oxydante en milieu acellulaire

Les effets délétères des espèces activées de l'oxygène sont maintenant bien étudiés. Janssen *et al.* (1993) ont fait un bilan intéressant des réponses tissulaires et cellulaires à ce type d'attaque oxydante. Les auteurs présentent une revue bibliographique de ces dix dernières années sur les altérations de l'ADN et des protéines après un stress oxydant provoqué par différents phénomènes : radiation UV, radiation ionisante, action de composés chimiques, présence de fibres minérales, ainsi que les systèmes de réparation possibles.

Parmi les facteurs intervenant dans la génotoxicité éventuelle des fibres, la génération d'espèces activées de l'oxygène (appelées AOS ou ROS), radicalaux ou ions superoxydes, à partir d'amiantes ou de MMVF, est souvent évoquée et a été étudiée et comparée fréquemment aux amiantes. Mais les travaux publiés sont malheureusement en petit nombre. On peut distinguer deux types de travaux selon le milieu acellulaire utilisé.

Milieux modèles aqueux simplifiés

Des recherches sur la réactivité oxydante de surface des fibres-substituts sur des modèles physicochimiques simplifiés, avec mise en évidence d'espèces radicalaires activées de l'oxygène, n'ont été faites, à notre connaissance, que par un petit nombre d'équipes.

Zalma *et al.* (1989), Guignard *et al.* (1992) et Nejari *et al.* (1993) utilisent un milieu modèle aqueux aéré, pH 7,4 en l'absence d'eau oxygénée, dans lequel ils caractérisent l'apparition d'espèces radicalaires, ROS, très fortement oxydantes autres que des OH° , du type ferryl, par résonance paramagnétique électronique en présence de certains échantillons de laine de roche ou de laine de laitier. Les radicalaux sont identifiés sous forme d'entités radicalaires ($\text{DMPO}, \text{CO}_2^-$) $^\circ$ par fixation du radical formiate (CO_2^-) $^\circ$ libéré d'ions formiate (HCO_3^-) sur le DMPO, piègeur de radicalaux, en présence de la fibre. Les résultats obtenus avec quelques échantillons de fibres-substituts comparés à des échantillons d'amiantes mesurés dans les mêmes conditions expérimentales montrent qu'une certaine quantité de radicalaux peuvent être libérés par ces fibres (Tableau 1-11). Les auteurs estiment que cette quantité de radicalaux très fortement oxydants, équivalente à celle produite par des échantillons de crocidolite et de chrysotile canadien dans les mêmes conditions, peuvent être le signe d'une éventuelle toxicité de ces échantillons dont il faut tenir compte. Ils situent en effet la limite d'évaluation du risque toxique possible à une génération de 13×10^{17} radicalaux par litre pour une durée supérieure à 30 minutes dans leur expérimentation. D'autres expériences menées en milieu eau oxygénée mettent en évidence également des radicalaux OH° et

Tableau 1-11 Activité oxydante de divers échantillons. D'après Zalma (1988)

Matériaux	Activité oxydant (DMPO, CO ₂ ⁻)° × 4,4 10 ¹⁵ radicaux l ⁻¹
Sans matériau	30
Coton de verre Prolabo	20
Coton de verre REFRASIL	60
Fibre de verre VETROTEX sans ensimage	80
John Manville JL104-475	150
Laine de laitier	200
Fibre VETROTEX ensimage plastique	240
Fibre VETROTEX ensimage textile	255
Fibres de verre isolation	340
Laine de Roche isolation ROCKWOOL	560
Crocidolite UICC	800
Chrysotile canadien UICC (B)	1 200

Conditions expérimentales : 45 mg de fibres en milieu tampon phosphate pH 7,4, aqueux aéré, en présence de formiate, sans eau oxygénée, mesure à 30 min d'incubation.

d'autres de type ferryl, en quantités plus importantes qu'en absence d'eau oxygénée. La présence ou non d'eau oxygénée modélise les réactions éventuelles en milieu pulmonaire ou sur cellules épithéliales, ou en milieu cellulaire. Il est signalé que ces mêmes échantillons de laine de roche, de laine de verre et de laine de laitier étudiés par Leanderson (1988, communication des auteurs) peuvent hydroxyler la deoxyguanosine.

Un travail de Pezerat *et al.* (1992), toujours en l'absence d'eau oxygénée, dans le même milieu modèle et les mêmes conditions expérimentales que précédemment, a porté sur 12 échantillons provenant, soit d'usines faisant partie d'une étude épidémiologique européenne (Simonato 1987), soit de productions plus récentes. Les auteurs ont publié leurs résultats (Tableau 1-12) montrant des écarts importants dans la production de radicaux selon les périodes de fabrication.

Il semble que l'on puisse conclure que certains échantillons de laine de roche et de laine de laitier sont beaucoup plus susceptibles de produire des ROS de manière importante que les laines de verre, en l'absence d'eau oxygénée. Ces données seront à prendre en compte dans les recherches sur les mécanismes. On peut regretter toutefois que toutes les données dimensionnelles de ces échantillons n'aient pas été fournies avec les résultats.

Tableau 1-12 Activité oxydante, contenu en fer II et description de 12 échantillons MMVF

Numéro échantillon	Intensité du signal (DMPO, CO ₂ ⁻) ^a × 4,4 10 ¹⁵ radicaux l ⁻¹	% FeO	% Fe ₂ O ₃ (Fer total)	Description des échantillons
2	885 +/- 50	12,8	16,6	Fibres SW/RW produites en 1949
9	670 +/- 50	11,1	13,8	Fibres RW produites en 1960
6	535 +/- 50	6,75	7,8	Fibres RW produites 1974
1	450 +/- 50	6,9	8,6	Fibres RW produites 1984
10	355 +/- 40	5,2	5,7	Fibres RW produites 1984
5	117 +/- 20	0,14	0,17	Fibres céramiques produites 1987
3	100 +/- 15	0,07	0,10	Fibres céramiques produites 1987
11	77 +/- 15	0,15	0,19	Fibres céramiques produites 1987
12	52 +/- 10	0,14	0,16	Fibres céramiques produites 1987
8	74 +/- 15	0,14	0,16	Fibres de verre produites 1968
4	52 +/- 10	0,29	0,40	Fibres de verre produites 1944
7	51 +/- 8	0,36	0,51	Fibres de verre produites 1949

SW : Slagwool : laine de laitier

RW : Rockwool : laine de roche

Milieux biologiques simulés

Milieux aqueux type Gambles ou modifiés Rien n'a été publié sur les MMVF à notre connaissance dans les milieux modèles utilisés habituellement en milieu acellulaire (Tableau 1-9), et pour lesquels des travaux sur la biosolubilité existent déjà. Ce travail, s'il était réalisé, permettrait de mieux envisager des mécanismes possibles.

Peu d'auteurs ont utilisé des milieux de culture plus proches des milieux biologiques, fréquemment employés dans les travaux *in vitro*. Dans un seul travail (Zalma 1988), une étude comparée sur un échantillon de magnétite dans différents milieux de culture commercialisés (Ham F10 ou RPMI 1640, ou RPMI 1640 modifié par ajout de cystéine, de vitamine C et éventuellement de sérum de veau foetal) montre une exacerbation de la quantité de radicaux produits par rapport au milieu aqueux simple, ce qui semblerait indiquer que les effets en milieu modèle sont probablement minorés.

Peroxydation lipidique Des espèces ROS moins fortement oxydantes que les radicaux de type hydroxyle ou ferryl ont été mises en évidence par Gulumian *et al.* (1994) et Fournier *et al.* (1995) en suivant la peroxydation lipidique en milieu modèle aqueux en présence d'acide linoléique, mais ces travaux n'ont été publiés que sur des échantillons d'amiante. Une piste intéressante est ouverte en modélisation simplifiée par ces tests assez simples, bien mis au

point par ces auteurs, d'autant plus que les données comparatives avec les amiantes sont publiées.

Modifications d'ADN On trouve un certain nombre de publications sur la formation de ROS en présence de fibres et d'ADN. Des échantillons de laine de roche ou de laitier peuvent hydroxyler la 2-désoxyguanosine ou l'ADN en 8-OH désoxyguanosine, en l'absence d'eau oxygénée, c'est-à-dire sans libération importante de radicaux OH° (Leanderson *et al.* 1988, 1989). Par contre l'effet semble plus faible avec des fibres céramiques ou une laine de verre. Les échantillons examinés provenaient d'usines européennes et avaient été fournis par Rockwool Suède, sans autre indication d'analyse, seules les surfaces BET sont données.

Un certain nombre de travaux avec quelques types de fibres (MMVF 10 et 11, 21 et 22, RCF1, 2, 3, 4) ont été faits en présence d'ADN. Ces études résumées tableau 1-13 font état d'une réactivité due à des ROS par analogie avec les amiantes (chrysotile, crocidolite et amosite), et notent parfois une activité non négligeable (Leanderson *et al.* 1988, 1989 ; Adachi *et al.* 1992 ; Donaldson *et al.* 1995a, 1996 ; Howden *et al.* 1996 ; Gilmour *et al.* 1995).

Au vu des conclusions des auteurs sur les valeurs expérimentales obtenues, il semble que ce sont surtout les RCF et la laine de roche MMVF 21 qui ont une production en espèces ROS équivalente à celle des amiantes, voire plus élevée, dans les conditions expérimentales utilisées.

On retrouve une concordance dans les diverses modélisations utilisées, qui souligne une activité radicalaire notable et même importante par comparaison aux amiantes, sur des échantillons de fibres de laine de roche et de fibres céramiques.

Rôle du fer

Le rôle du fer, élément de transition fréquemment présent dans les fibres-substituts, doit être pris en compte, qu'il soit exogène ou endogène. Son importance est d'ailleurs bien établie dans le cadre des travaux sur les amiantes, et il a été également abordé dans des études *in vitro* publiées sur les FMA.

Fer apporté par la fibre dans le milieu biologique

Le fer est présent dans ou à la surface de la fibre : c'est le cas essentiellement des laines de roche et de laitier où la teneur en fer exprimée en Fe₂O₃ peut atteindre 6-7 % et même parfois 13 % (Stone commercial L, St Gobain). En surface, c'est du fer III qui est présent mais, à l'intérieur de la fibre, il y a essentiellement du fer II susceptible, lorsque la fibre est partiellement solubilisée, d'apparaître en surface et de déclencher l'apparition de ROS (Guignard *et al.* 1992). Une expérience intéressante de Fournier *et al.* (1991) a établi une corrélation entre l'apparition des ROS en milieu modèle simplifié et la teneur en fer II, en se basant sur les travaux de Guignard (communication personnelle) et de Zalma (1989) et sur différents échantillons d'origines diverses. On

constate une bonne corrélation entre l'activité oxydante de surface caractérisée par l'apparition de ROS et la teneur en fer II total contenu dans l'échantillon (Fig. 1-2) avec un coefficient de corrélation de 0,99. Ceci est lié à la relative facilité de solubilisation des surfaces de MMVF, le fer II apparaissant aisément en surface génère des ROS.

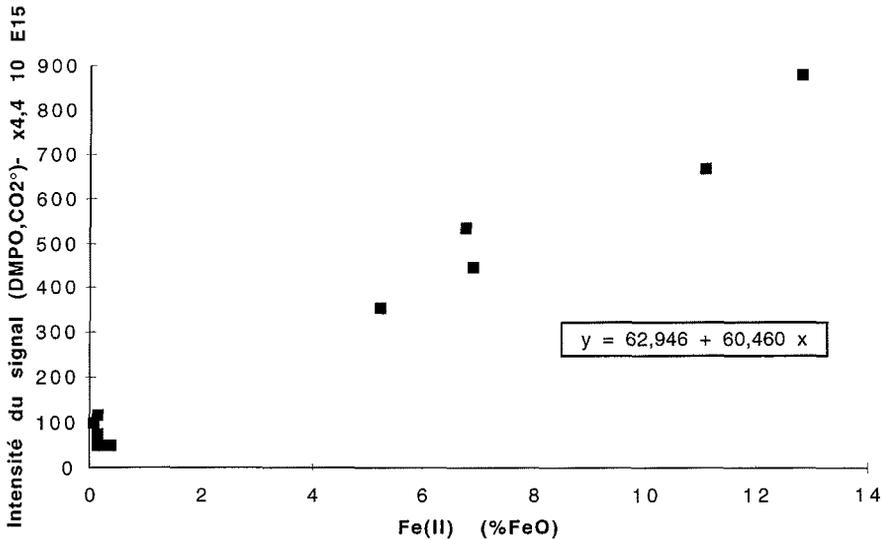


Fig. 1-2 Corrélation entre l'activité oxydante de surface et le contenu en fer II total des échantillons

On peut regretter que les résultats sur les MMVF soient limités à quelques échantillons, alors qu'une étude systématique sur des séries d'échantillons bien caractérisés aurait été très intéressante. L'avantage de la méthode physicochimique utilisée par résonance paramagnétique électronique est qu'elle est rapide et peu coûteuse au regard des travaux *in vitro* ou *in vivo*. L'inconvénient est que ce n'est qu'une approche physicochimique, mais qui pourrait conduire à des choix préférentiels lors de travaux ultérieurs.

Le fer III présent en surface peut également intervenir dans des réactions catalytiques (Hardy *et al.* 1995), ou vis-à-vis de complexants ou de réducteurs présents dans le milieu environnant (Chouchane *et al.* 1994), mais ceci n'a pas été vérifié avec les fibres-substituts. A priori, on peut penser à une réactivité équivalente, mais ceci reste à étudier.

Fer présent dans le milieu biologique

Le fer trivalent présent dans le milieu peut se greffer sur des sites acides de surface des fibres, si le matériau est insoluble ou peu soluble, ce qui est le cas de certaines fibres de verre ou de roche et des fibres céramiques. Dans le cas de fer

Tableau 1-13 Expériences in vitro en milieu acellulaire

Fibres	Conditions expérimentales	Radicaux identifiés	Modifications ADN	Références
Laine de roche (RW)(Rockwool-Suède)	45 mg fibres		RW 50 pmol 8-OH dG	Leanderson <i>et al.</i>
Fibre de verre (GW)(Nat B of occup Safety)	100ml dG tampon phosphate pH 7,4 20 h 37 °C		GW 30 pmol 8-OH dG (chryso 500 pmol)	1988
16 échantillons commerciaux (usines Europe Rockwool) RW, GW, fibre céramique	10 mg fibres 1 ml PBS + DNA (0,5 mg) ou 1 ml PBS + dG (0,5 mg)		0,6 à 7,4 8-OH dG (DNA)/10 ⁵ dG ou 2,1 à 39,2 8-OH dG/10 ⁵ dG	Leanderson <i>et al.</i> 1989 a
S BET fournie	5 h 37 °C			
RW, GW Fibre céramique (Rockwool-Suède)	10 mg fibres + 300 ml PBS-DNA effet fumée cigarette effet H ₂ O ₂ 1 h 37 °C		RW 8,3 8-OH dG/10 ⁵ dG + fumée 33,5 8 OH-dG/10 ⁵ dG + H ₂ O ₂ 25,3 8 OH-dG GW et fib. céramique effet plus faible + fumée ou H ₂ O ₂ pas de synergie	Leanderson <i>et al.</i> 1989 b
RW (Rockwool Isolation) RW (Pott)	45 mg fibres broyées 2 min main	RW (Isol) 32.10 ¹⁷	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	Zalma 1988
SW (Pott)	+ 2 ml DMPO + formiate	RW (Pott) 12.10 ¹⁷	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	
GW (Refrasil)	+ tampon phosphate pH 7,4	SW (Pott) 1.10 ¹⁷	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	
Coton de verre (Prolabo)	1 h 37 °C	Refrasil 3.10 ¹⁷	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	
Fibre verre JM104/475	Pas de H ₂ O ₂	coton verre 1.10 ¹⁷	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	
Vetrotex avec ensimage		JM 104/475 5.10 ¹⁷	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	
		Vetrotex 8.10 ¹⁷	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	
		Pas de radicaux	(DMPO, OH ⁻)°	
Laine de verre (Owens Corning)	1 mg ml ⁻¹ de fibres + acide	laine de verre 5,2 mM/1 g fibre	OH°	Mapples <i>et al.</i> 1992
Fibre de verre JM 100 (J's Marville)	salicylique + NaOH pH = 7,0 37 °C 5 min + H ₂ O ₂ 4 h HPLC 2,3-DHBA et 2,5 DHBA produits par OH° sur ac salicylique	JM100 4,6 mM/1 g fibre (crocido 2,6 mM/1 g fibre)	OH° OH°	
3 échant. RW (production avant 1974 usines Europe)	45 mg fibres broyées 2 min à main + 2 ml DMPO +	RW av 1974		Pezerat <i>et al.</i> 1992
2 échant. RW (production 1984 usine Europe)	formiate + tampon phosphate pH 7,4 1 h 37 °C	36 à 22.10 ¹⁷ radicaux RW 1984	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	
4 échant. céramic (production 1987 usine Europe)	Pas de H ₂ O ₂	14 à 18.10 ¹⁷ radicaux céramique	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	
3 échant. GW (production 1944, 1949, 1968)		2 à 4,8 10 ¹⁷ radicaux GW	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	
		2 à 3.10 ¹⁷ radicaux Pas de radicaux (DMPO ; OH ⁻)°	(DMPO, CO ₂ ⁻)°	

Tableau 1-13 Expériences in vitro en milieu acellulaire (suite)

Fibres	Conditions expérimentales	Radicaux identifiés	Modifications ADN	Références
Fibre de verre	5 mg fibres + 2 ml tampon phosphate pH7,4 + ADN (Thymus veau) 20 h 37 °C		2,0 8 OH-dG/10 ⁵ dG (chrysoïle 3,8) + H ₂ O ₂ 184,6 8 OH-dG/10 ⁵ dG (chrysoïle 1387)	Adachi <i>et al.</i> 1992
MMVF 10,11,21,22 (TIMA) RCF 1,2,3,4 (TIMA)	616 600 fibres (WHO) + 290 ng de plasmide d'ADN (fX174RF1) 8 h 37 °C		MMVF (moyenne) 75 % d'ADN non endommagé RCF (moyenne) 70 % d'ADN non endommagé (crocidolite 35 %)	Donaldson <i>et al.</i> 1995 a
MMVF 10,11,21,22 (TIMA) RCF 1,2,3,4 (TIMA)	616 600 ou 924 900 ou 1 233 200 fibres (WHO) + 240 ng plasmide d'ADN (fX174RF1) + 20 ml eau distillée ultra-pure 8 h 37 °C		MMVF 10 66,9 % non endommagé MMVF 11 67,1 % MMVF 21 63,8 % MMVF 22 70,9 % RCF1 62,1 % RCF2 68,8 % RCF3 60,4 % RCF4 64,4 % Résultats significatifs pour RCF Ajout de mannitol diminue les dommages, Ajout de desferoxamine-B ne les diminue pas, le fer ne semblant pas jouer de rôle dans la formation probable de OH° Effet moins marqué que amiante, mais non négligeable, surtout pour RCF	Gilmour <i>et al.</i> 1995 Donaldson <i>et al.</i> 1996
MMVF 21(TIMA) RCF1 (TIMA) JM 100/475	Fibres incubées avec immunoglobulines (IgG) de rat, Anion superoxyde présent mesuré sur 3 millions de fibres	100/475 5 nmol superoxyde sans IgG et 6 avec IgG MMVF 21 8 nmol et 32 nmol RCF1 3 nmol et 21 nmol (amosite 1 nmol et 25 nmol)		Donaldson <i>et al.</i> 1995 b
MMVF 21 (TIMA)	0,1 à 1 mg fibres + 1 ml tampon phosphate pH7,4 + 500 mg thymus ADN veau + 1 mM H ₂ O ₂ 5 h 37 °C		0,1 mg fibre 0,15 % 8 OH-dG/dG 0,5 mg 0,2 % 1 mg 0,5 % (crocidolite 0,24 % - 0,28 % - 0,25 %) ajout de GSH supprime presque tout l'effet	Howden et Faux (1996)

greffé sur les fibres, là aussi on peut retrouver les situations précédentes, soit catalyse, soit apparition de ROS.

Un certain nombre de travaux sur les amiantes font état de la formation de corps ferrugineux sur la fibre minérale (voir pour revue, Hardy *et al.* 1995 ; Dodson 1996). On connaît mal la composition de ces dépôts, mais plusieurs travaux ont montré qu'il y avait possibilité d'adsorption de fer sur des silicates. Compte tenu des travaux de Sebastien (1991, 1994) sur la présence de corps ferrugineux sur des fibres céramiques, il serait bon que des recherches plus systématiques sur leur éventuelle apparition soient reprises avec les fibres-substituts. On pourrait s'inspirer des prétraitements effectués par Gulumian *et al.* (1993). Ce domaine encore peu exploré mériterait quelques recherches.

En dehors de ces travaux, on peut relever une étude de Ghio *et al.* (1996) sur des silicates non fibreux avec une surface complexée par du fer 3^+ . Les échantillons après ce prétraitement ont pu déclencher, en injection intratrachéale, une inflammation pulmonaire. Une étude analogue sur des fibres-substituts, qui ont aussi un squelette silicate, pourrait être conduite.

Pour déterminer le rôle éventuel du fer dans les processus d'activité de stress oxydant, il serait intéressant de déterminer si, compte tenu d'une plus grande solubilité d'une bonne partie de ces fibres, les effets qui semblent liés à la présence de fer ont une durée suffisante pour déclencher des processus toxiques à long terme.

Les études de Hardy et Aust (1995) fournissent déjà d'importantes données théoriques et expérimentales basées sur les amiantes, qui pourraient permettre de mieux comprendre certains mécanismes si elles étaient reprises avec les MMVF. Mais il faudrait voir quel rôle d'autres éléments de transition, comme le chrome parfois présent dans ces fibres, pourraient jouer dans ces réactions oxydantes.

Conclusion

La capacité de certaines fibres minérales artificielles à générer des espèces toxiques sera fonction de la cinétique de lixiviation et de la quantité d'espèces ROS générées. Dans ce type d'approche, un large champ de travaux est ouvert pour progresser dans la connaissance des mécanismes et du risque toxique de ces fibres-substituts.

Les résultats partiels, portant sur quelques échantillons souvent incomplètement caractérisés, demanderaient des développements tenant compte des compositions chimiques, des solubilités des fibres dans le milieu d'étude, des dimensions de celles-ci. De plus, il faut noter que cela reste une approche sur des modèles capables de préciser des facteurs importants, mais des expériences pour valider ces hypothèses, en milieu cellulaire et *in vivo*, sont nécessaires pour confirmer ou infirmer le risque toxique. Au vu des résultats connus,

cependant, fibres de laine de roche ou de laitier et les fibres céramiques présentent une activité oxydante non négligeable, dont il faut contrôler les effets.

RÉFÉRENCES

ADACHI S, KAWAMURA K, YOSHIDA S, TAKEMOTO K. Oxidative damage on DNA induced by asbestos and man-made fibers in vitro. *Int Arch Occup Environ Health* 1992 **63** : 553-557

ALEXANDER IC, BROWN RC, JUBB GA, PICKERING P, HOSKINS JA. Durability of ceramic and novel man-made mineral fibers. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 67-71

BAILLIF P, TOURAY JC. Chemical behavior of aluminum and phosphorus during dissolution glass fibers in physiological saline solutions. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 77-81

BROWN RC, PIGOTT GH, ALEXANDER I. Editorial, Classification of MMMF. *Ann Occup Hyg* 1995 **39** : 135-140

BUNKER BC, ARNOLD GW, WILDER JA. Phosphate glass dissolution in aqueous solutions. *J Non Cryst Solids* 1984 **64** : 291-316

CHOUCHANE S, GUIGNARD J, PEZERAT H. Appearance of very electrophilic species generated by some iron oxides : effect of iron chelators and reducing agents. In JMG Davis, M-C Jaurand (Eds.) : *Cellular and molecular effects of mineral and synthetic dusts and fibres*. NATO ASI Series 85, Springer Verlag, Berlin, 1994, pp. 397-402

CHRISTENSEN R, LUND JENSEN S, GULDBERG M, KAMSTRUP O. Effect of chemical composition of man-made vitreous fibers on the rate of dissolution in vitro at different pH. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl. 5) : 83-86

COSTA D. Propriétés redox de surface de poussières inorganiques en milieu aqueux. Relations possibles avec leurs propriétés cancérogènes et/ou fibrosantes. Thèse Université Pierre et Marie Curie. Paris, 1989

DE MERINGO A, MORCHEIDT C, THELOHAN S, TIESLER H. In vitro assessment of biodurability. Acellular systems. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 47-53

DODSON RF, O'SULLIVAN M, CORN CJ. Relationships between ferruginous bodies and uncoated asbestos fibers in lung tissue. *Arch Environ Health* 1996 **5** : 462-466

DONALDSON K, BESWICK PH, GILMOUR PS. Free radical activity associated with the surface of particulates : a unifying factor in determining biological activity ? *Toxicol Lett* 1996 **88** : 293-298

DONALDSON K, HILL IM, BESWICK PH. Superoxide anion release by alveolar macrophages exposed to respirable industrial fibres : modifying effect of fibre opsonisation. *Exp Toxicol Pathol* 1995b **47** : 229-231

DONALDSON K, GILMOUR PS, BESWICK PH. Supercoiled plasmid DNA as a model target for assessing the generation of free radicals at the surface of fibres. *Exp Toxicol Pathol* 1995a **47** : 235-237

DONNET JB, BATTISTELLA R, CHATENET B. A study of the surface of glass fibres. *Glass Technol* 1975 **16** : 139-175

DOUGLAS RW, IZARD JO. The action of water and of sulphur on glass surfaces. *J Soc Glass Technol* 1949 **33** : 289-316

EURIMA, ECFIA, APFE. Man-made mineral fibres : Definitions and classifications proposals. Final draft, 1991

FOURNIER J, COPIN E, DZWIGAJ S, CHOUCANE S, GUIGNARD J. Peroxydation lipidique en présence de composés inorganiques. Relation avec les mécanismes de stress oxydant. *C R Soc Biol* 1995 **189** : 1-15

FOURNIER J, GUIGNARD J, NEJJARI A, ZALMA R, PEZERAT H. The role of iron in the redox surface activity of fibers. Relations to carcinogenicity. In RC Brown, JA Hoskins, NF Johnson (Eds.) : *Mechanisms in fiber carcinogenesis*. NATO ASI series (A) Life Sciences, vol. 223, 1991, pp. 407-414

FUBINI B. Which surface functionalities are implied in dust toxicity ? In JMG Davis, MC Jaurand (Eds.) : *Cellular and molecular effects of mineral and synthetic dusts and fibres*. NATO ASI Series, vol. H 85, Springer Verlag, Berlin, 1994, pp. 347-358

FUBINI B, BOLIS V, GIAMELLO E, VOLANTE M. In RC Brown, JA Hoskins, NF Johnson (Eds.) : *Mechanisms of fiber carcinogenesis*. NATO ASI series (A) Life Sciences, vol. 223, 1991, pp. 415-432

GAMBLE JL. Excerpts from chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid, chart 2-a. Cambridge MA, 1952

GERDE P, SCHOLANDER P. Adsorption of benzo(a)pyrene onto asbestos and man-made mineral fibres in an aqueous solution and in a biological model solution. *Br J Ind Med* 1988 **45** : 682-688

GHIO AJ, PRITCHARD RJ, LEHMAN JR, WINSETT DW, HATCH GE. Lung inflammation after exposure to nonfibrous silicates increases with chelatable $[Fe^{3+}]$. *J Toxicol Environ Health* 1996 **49** : 11-28

GILMOUR PS, BESWICK PH, BROWN DM, DONALDSON K. Detection of surface free radical activity of respirable industrial fibres using supercoiled phi X174 RF1 plasmid DNA. *Carcinogenesis* 1995 **16** : 2973-2979

GUIGNARD J, PEZERAT H, VOLANTE M, FUBINI B. Synthetic mineral fibers may trigger an oxidative stress. Possible relationship with the risk of lung cancer. Proc. 8th. Int. Conf. « Occupational lung diseases ». J Hurych, M Lesage, A David (Eds.). Czech. Medic. Soc., Prague, 1992

GULUMIAN MJ, VAN WYK JA, HEARNE GR, KOLK B, POLLAK HJ. *J Inorg Biochem* 1993 **60** : 133-143

HARDY JA, AUST A. Iron in asbestos chemistry and carcinogenicity. *Chem Rev* 1995 **95** : 97-118

HILL IM, BESWICK PH, DONALDSON K. Enhancement of the macrophage oxidative burst by immunoglobulin coating of respirable fibers : fiber-specific differences between asbestos and man-made fibers. *Exp Lung Res* 1996 **22** : 133-148

HOHELLA MF. In GD Guthrie, BT Mossman (Eds.) : *Reviews in mineralogy*. Book Crafters Inc., Chelsea, Mi, 1993, vol. 28, pp. 275-308

- HODGSON AA. Industrial fibres : a technical and commercial review. *Ann Occup Hyg* 1993 **37** : 203-210
- HOLLAND L. *The properties of glass surfaces (2nd ed)*. Chapman & Hall, London, 1966, 556 p.
- HOWDEN PJ, FAUX SP. Fibre-induced lipid peroxidation leads to DNA adduct formation in *Salmonella typhimurium* TA 104 and rat lung fibroblasts. *Carcinogenesis* 1996 **17** : 413-419
- HOWDEN PJ, FAUX SP. Glutathione modulates the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in isolated DNA and mutagenicity in *Salmonella typhimurium* TA100 induced by mineral fibres. *Carcinogenesis* 1996 **17** : 2275-2277
- JANSSEN YMW, VAN HOUTEN B, BORM PJA, MOSSMAN BT. Cell and tissue responses to oxidative damages. *Lab Invest* 1993 **69** : 261-274
- KANAPILLY GM, RAABE OG, GOH CHT. Measurement of in vitro dissolution of aerosol particles for comparison to in vivo dissolution in the lower respiratory tract after inhalation. *Health Phys* 1973 **24** : 497-507
- KASEMO B, LAUSMAA J. Material-tissue interfaces : The role of surface properties and processes. *Environ Health Perspect* 1994 **102** : 41-45
- LEANDERSON P, TAGESSON C. Cigarette smoke potentiates the DNA-damaging effect of man-made mineral fibers. *Am J Ind Med*. 1989b **16** : 697-706
- LEANDERSON P, SÖDERKIST P, TAGESSON C. Hydroxyl radical mediated DNA base modification by MMMF fibres. *Br J Ind Med* 1989a **46** : 435-438
- LEANDERSON P, SÖDERKVIST P, TAGESSON C, AXELSON O. Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine by asbestos and man made mineral fibres. *Br J Ind Med* 1988 **45** : 309-311
- LEHUEDE P, DE MERINGO A, BERNSTEIN DM. Comparison of MMVF following inhalation exposure in rats and acellular in vitro dissolution. *Inhal Toxicol* 1997 **9** : 495-523
- MAPPLES KR, JOHNSON NF. Fiber-induced hydroxyl radical formation : correlation with mesothelioma induction in rats and humans. *Carcinogenesis* 1992 **13** : 2035-2039
- MATTSON SM. Glass fiber dissolution in simulated lung fluid and measures needed to improve consistency and correspondence to in vivo dissolution. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl. 5) : 87-90
- MYSEN BO. *Structure and properties of silicate melts*. Elsevier, Amsterdam, Oxford, New-York, Tokyo, 1998, 354 p.
- NEJJARI A, FOURNIER J, PEZERAT H, LEANDERSON P. Mineral fibres : correlation between oxidising surface activity and DNA base hydroxylation. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 501-504
- PAUL A. *Chemistry of glasses*. Chapman et Hall, London, 1982, 293 p.
- PEZERAT H, GUIGNARD J, CHERRIE JW. Man-made mineral fibres and lung cancer : a hypothesis. *Toxicol Ind Health* 1992 **8** : 1992
- POTTER RM, MATTSON SM. Glass fiber dissolution in a physiological saline solution. *Glastech Ber* 1991 **64** : 16-28

SCHOLZE H, CONRADT R. An in vitro study of the chemical durability of siliceous fibres. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 683-692

SEBASTIEN P, VERGNON JM, BLANCHARD O, WASTIAUX A, EMONOT A. Durability of ceramic fibres in the human lung. Symposium, Edimbourg, 1991

SIMONATO L, FLETCHER AC, CHERRIE J, ANDERSEN A, BERTAZZI P, CHARNAY N, CLAUDE J, DOGSON J, ESTEVE J, FRENTZEL-BEYME R, GARDNER MJ, JENSEN O, OLSEN J, TEPPLO L, WINKELMANN R, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCHETTI C, SARACCI R. The International Agency for Research on Cancer historical cohort study of MMMF production workers in seven European countries : extension of the follow-up. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 603-623

THELOHAN S, DE MERINGO A. In vitro dynamic solubility test : Influence of various parameters. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl. 5) : 91-96

TOURAY JC, BAILLIF P. In Vitro assessment of the biopersistence of vitreous fibers : State of the Art from the physical-chemical point of view. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl. 5) : 25-30

TOURAY JC. *La dissolution des minéraux. Aspects cinétiques*. Masson, Paris, 1980, 110 p.

ZALMA R, GUIGNARD J, PEZERAT H, JAURAND M-C. Production of radicals arising from surface activity of fibrous minerals. In BT Mossman, RO Begin (Eds.) : *Effects of mineral dusts on cells*. NATO ASI Series, vol. H30, 1989, pp. 257-264

ZALMA R. Contribution à l'étude de réactivité de surface de fibres minérales. Relations possibles avec leurs propriétés cancérogènes. Thèse Université Pierre et Marie Curie. Paris, 1988

Annexe

FIBRES DE VERRE EN FILAMENT CONTINU OU FIBRES DE VERRE TEXTILE

Description générale

Ces filaments de verre sont également connus comme fibres de renforcement ou fibres textiles. Elles sont très longues et de ce fait ont peu de chance d'être libérées par le produit. Le verre E, utilisé pour fabriquer des filaments continus de verre, est la composition de verre prédominante.

Élaboration

Elle se fait à partir de sable (silice), carbonate de calcium, silicate d'aluminium, oxyde de calcium, borate de calcium, fluorure de calcium, sulfate de calcium, carbonate de sodium, sulfate de sodium.

Après fusion, le mélange est étiré, et passe dans un manchon percé de trous de diamètre déterminé (en platine ou alliages Pt-Rh) et à la sortie les liants sont ajoutés : les ajouts les plus typiques sont :

- des films de polyacétate de vinyle, de polyuréthane, des résines époxy, de l'amidon,
- des agents de couplage portant des groupes fonctionnels silanes,
- des régulateurs de pH : acide éthanoïque, acide chlorhydrique, sels d'ammonium,
- des lubrifiants, tels des huiles minérales ou des silicones.

Les filaments sont ensuite enroulés sur des bobines d'environ 18 kg.

Analyse chimique

Selon la composition on a diverses dénominations :

Verre E : silicate d'Al-Si-Ca contenant du bore, additif majeur. Le total des alcalino-terreux est supérieur à 18 % (en poids) et les oxydes alcalins sont inférieurs à 2 %, pour procurer des propriétés électriques acceptables.

Verres S, R, RH : c'est un silicate Al-Mg sans autres ajouts que l'on utilise lorsqu'une très forte résistance mécanique est requise.

Verre AR : c'est un silicate avec peu d'Al mais contenant de la zirconie qui le rend très résistant aux alcalins, d'où son utilisation spécifique pour le renforcement de ciment.

On trouve la gamme de composition suivante exprimée en pourcentages pondéraux d'oxydes :

Composés analysés	Verre E	Verres S, R, RH	Verre AR
SiO ₂	52-56	65	60-70
Al ₂ O ₃	12-16	25	0-5
B ₂ O ₃	5-10		
Alcalins (Na ₂ O + K ₂ O)	0-2		11-20
CaO	16-25		
MgO	0-5	10	1-10
ZrO ₂			10-18
Fe ₂ O ₃	0-0,8		0-0,5
TiO ₂	0-1,5		

Solubilité

- Durabilité dans les acides et les bases.
- Biopersistantes, peu biosolubles.

Dimensions

- Diamètres 3-25 μm ; majoritairement 6 μm .

Ce sont des fibres de grandes longueurs, plusieurs centimètres (40 fois plus longues à la fabrication que des fibres « respirables »). La fragmentation, si elle se produit, est transversale par rapport à la fibre et non longitudinale.

Propriétés physiques et mécaniques

	Verre E	Verre S	Verre AR
Point de ramollissement (°C)	835-860	970	680
Indice de réfraction	1,55-1,57	1,52	1,525
Densité ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	2,60-2,65	2,5	2,52
Module d'élasticité (GPa)	70-75	85	70-75
Force de traction (MPa)	3 430	4 480	1 500-3 400

Emplois

Ces fibres sont utilisées :

- comme renfort des composites et des plastiques utilisés dans la construction navale ou dans le conditionnement de produits de consommation ou dans le matériel haute température,
- comme fils d'isolation ou de renforcement de fils de soie ou de coton,
- dans la fabrication de filtres.

Production

- PPG Industries Ltd.
- Owens Corning Fibreglass.
- Vetrotex (St-Gobain).
- Asahi (Japon).

LES LAINES D'ISOLATION

Description générale

Les laines minérales manufacturées sont dénommées en fonction du matériau utilisé pour leur fabrication. C'est ainsi que l'on parle de laines de verre, de roche et de laitier.

Dans les laines, les fibres sont positionnées de manière quelconque les unes par rapport aux autres. Elles sont utilisées pour leurs propriétés d'isolation thermique ou phonique. Elles servent à l'isolation de logements (combles habitables ou perdus, murs entre parois, sols sous chape...), mais également dans le secteur tertiaire (isolation de cloisons, plafonds, murs et façades, toitures, sous-sols...) et pour l'isolation des installations techniques (tuyauterie, climatisation...). Elles sont également utilisées dans les batteries comme isolants, et comme agent de renforcement dans les ciments.

Elles se présentent sous des aspects variés pour répondre à des conditions d'utilisation précises. On trouve :

- des feutres, soit en rouleaux nus soit revêtus de papier kraft,
- des panneaux rigides ou semi-rigides,
- des coquilles encollées et préformées en cylindres annulaires qui peuvent être moulés ou découpés,
- des produits lamellaires, des produits moulés...,
- des produits en vrac qui seront pré-traités chez un fabricant ou transformateur, qui va les carder, ajouter des liants, des anti-poussières, les conditionner en sacs. Le projeteur, sur le chantier va retraiter les sacs dans la machine de projection avant de projeter par voie humide pour fabriquer un panneau sur place adhérent au support.

Les branches du bâtiment, du tertiaire, de l'industrie qui utilisent ces matériaux font appel à des entreprises qualifiées. En France chaque spécialité correspond à une qualification « QUALIBAT » : calorifugeage des tuyauteries et appareils (711) ; Isolation thermique par intérieur (712) ; Isolation thermique par extérieur (713) ; Isolation thermique et acoustique par projection, insufflation, injection (714) ; Isolation traitements acoustiques par plafonds tendus (715) ; Isolation anti-vibratile des sols et massifs (716) ; Isolation frigorifique locaux bâtiments ciments (717) ; Isolation par planchers surélevés (718).

● LAINES D'ISOLATION : LAINES DE ROCHE ET DE LAITIER

Élaboration par centrifugation

On emploie une roche alumino-siliceuse, habituellement du basalte, ou du laitier de haut-fourneau, du carbonate de calcium ou dolomite, chargés en alternance avec des couches de coke dans un four. Le mélange est fondu sous air enrichi d'oxygène. Le mélange fondu s'écoule par le fond ; il contient des ions Fe^{2+} et Fe^{3+} provenant du laitier. Dans les conditions de fusion réductrice il reste des ions ferrique et ferreux, mais une grande partie est réduite en fer métal, qui tombe au fond et est régulièrement prélevé, pour éviter d'endommager les trous des filières. Il reste malgré tout, toujours, une quantité notable de fer sous forme d'oxydes.

Le mélange fondu est ensuite versé sur des roues (*spinning wheel*) tournant à grande vitesse qui projettent des fibres entraînées par un courant d'air. Le réglage des rotations fournit des variétés de fibres selon les besoins d'utilisation ultérieure. Une projection de résines phénoliques, liant habituellement ajouté, est effectuée en même temps.

L'atmosphère dans l'environnement de la fabrication contient du dioxyde de soufre et des oxydes d'azote, outre des poussières en suspension.

Un autre procédé de fabrication, peu différent, est le procédé Downey qui utilise une roue disque percée de trous.

Aux États-Unis on utilise le procédé à atténuation de flamme.

Analyse chimique

Les compositions moyennes les plus fréquentes sont les suivantes exprimées en pourcentages pondéraux d'oxydes :

	Laine de roche à partir de basalte fondu dans un four	Laine de roche à partir de basaltes et autres matériaux fondus en « cupola »	Laine de laitier à partir de laitier fondu en « cupola »
SiO ₂	45-58	41-53	38-52
CaO	10-12	10-25	20-53
FeO*	11-12	3-8	0-2
MgO	8-10	6-16	4-14
Al ₂ O ₃	12-13,5	6-14	5-15
K ₂ O	0,8-2	0,5-2	0,3-2
Na ₂ O	2,5-3,3	1,1-3,5	0-1
TiO ₂	2,5-3	0,9-3,5	0,3-1
S	0-0,2	0-0,2	0-2

* Dans la laine de roche et de laitier tout le fer est réduit en FeO, mais au cours de l'opération de fibrage, une partie s'oxyde en surface en Fe₂O₃.

Solubilité

- Variable selon la préparation et le pH de la solution.

Dimension des fibres

- Diamètre géométrique moyen : 1,7-3,5 µm. Le diamètre minimum détectable est environ 0,2 µm.
- Les longueurs sont de l'ordre du cm voire de quelques cm.
- La fragmentation est transversale.
- Surface BET : 0,105-0,208 m²g⁻¹.

Propriétés physiques et mécaniques

	Laine de laitier	Laine de roche
Température de transition (°C)	760-870	760-870
indice de réfraction	1,6-1,8	1,6-1,8
Densité (g.cm ⁻³)	2,7-2,9	2,7-2,9
Module d'élasticité (GPa)	48-76	55-62
Particule non fibreuses (w %)	30-50	20-50
T de dévitrification (°C)	825-950	725-900

Emplois

- Environ 60-70 % de la laine de laitier aux États-Unis est utilisée pour des isolations acoustiques de plafond
- Ce sont également des renforcements de produits bitumineux.

Tonnages de fabrication

Owens Corning Products (production des 3 sites de Grande-Bretagne)	85 000 T/an
Rockwool Ltd	70 000 T/an
Gyproc Insulation Ltd	20 000 T/an
Supraglass Ltd, Armstrong World Industries Ltd	22 000 T/an
FILMM (1993) (Eurocoustic, Isover St-Gobain, Rockwool)	222 000 T/an ou 2 800 000 m ³

● LAINE D'ISOLATION : LAINE DE VERRE

Élaboration

Le mélange : sable, carbonate de sodium, dolomite, carbonate de calcium, sulfate de sodium, nitrate de sodium, après fusion, est jeté dans une « machine à filer tournante » (*rotary process*) et, par centrifugation, les fibres sont expulsées avec soufflage d'air ce qui forme un voile de fibres.

C'est à la sortie que les fibres reçoivent une projection de liant (*binder*) qui est en général une résine phénolique avec une huile minérale. Les liants peuvent constituer jusqu'à 25 % en poids. D'autres ajouts à la formulation peuvent être faits : résines mélamine, silicones, agents antistatiques, agents mouillants, stabilisants... La quantité de produits liants peut être analysée par perte de poids après calcination à 550 °C appelée LOI (*loss on ignition*).

Puis le produit est séché, refroidi et coupé aux dimensions avant emballage. Les chutes sont rassemblées et constituent la laine libre (*loose wool*).

Analyse

Analyse des laines de type MMVF 10, MMVF 11, exprimée en pourcentages pondéraux d'oxydes.

SiO ₂	55-70	Al ₂ O ₃	0-7	B ₂ O ₃	3-12
Na ₂ O	13-18	K ₂ O	0-2,5		
MgO	0-5	CaO	5-13		
TiO ₂	0-0,5	Fe ₂ O ₃	0,1-0,5	BaO	0-3

Solubilité

- L'indice K_{NB} est > 18 . Les indices K_i sont variables selon les préparations, ceux des laines de verre « modernes » pouvant s'approcher de 40.
- Coefficient de dissolution de Scholze et Conradt : entre 6 et 30 ng.cm².h⁻¹, à pH 7,4.
- Biopersistance : variable ; les formes les plus récentes sont très solubles et peu biopersistantes.
- Relativement insolubles dans les acides et les bases concentrés

Dimensions des fibres

- Diamètre moyen selon les fabricants : microscope optique : 2,4-8,1 μm
microscope électronique : 3,3-7,9 μm

Propriétés physiques

- Point de ramollissement (°C) : 650-700.
- Indice de réfraction : 1,51-1,54.
- Densité (g.cm⁻¹) : 2,4-2,55.
- Module d'élasticité (GPa) : 55-62.

Emplois

- 60 à 70 % servent de matériau d'isolation thermique dans les bâtiments. En Grande-Bretagne, 25 % sont exportés pour usages domestiques.
- Matériau d'isolation phonique.
- Tuiles de toiture.
- Matériaux horticoles.
- Renforcement de composites.

Tonnages de fabrication

• Grande-Bretagne (1996)	
— Owens Corning Building Products (3 sites)	85 000 T/an
— Gyproc	20 000 T/an
— Supraglass Ltd	22 000 T/an
• Production européenne	1 200 000 T/an

FIBRES DE VERRE À USAGES SPÉCIAUX

Description générale

En raison des usages auxquels elles sont destinées, des fibres de verre avec des compositions chimiques spécifiques et des diamètres particulièrement faibles ont été conçues. Bien que fabriquées selon les mêmes procédés que ceux utilisés pour les laines d'isolation plus épaisses, les procédures de production ont dû être adaptées à ce type de fibres. De même que leur composition chimique, les agents liants utilisés pour les rendre plus cohérentes entre-elles peuvent être différentes des laines de verre d'isolation typique.

A noter que la dénomination microfibre est une marque déposée de la Société Johns-Manville. Ces fibres sont souvent désignées par un numéro de code suivant les références : J-M ou E-F, ou bien selon le code NRL (Naval Research Laboratory) :

Code NRL	B	A	AA	AAA	AAAA
Diamètre moyen des fibres (µm)	2,6-3,8	1,6-2,6	0,75-1,6	0,5-0,75	0,2-0,5

Analyse chimique

Il faut être attentif au fait que sous un même code (J-M ou E-F), on peut trouver des verres de composition chimique très différentes. Ceci représente un risque de confusion pour l'interprétation des essais in vivo ou in vitro qui ont pu être réalisés avec ces diverses fibres.

Types de verre et diamètres des microfibres

Code J-M	Type de verre	Diamètre des fibres (µm)
90	475	0,26
100	475	0,32
102	475, 753	0,40
104	475, 753, E	0,50
106	475, 753, E	0,65
206	475, 753	0,75
108A	475, 753	1,00
108B	475, 753, E	1,80
110	475, 753	2,70
BX	475, 753	2,90
210	475, 753	3,00
112	475	4,00
212	475	4,10
CX	475, 753	5,50

Code EF	Type de verre	Diamètre des fibres (µm)
700	B	0,32
702	B	0,40
704	B	0,50
706	B, M	0,60
508, 708	M, B	0,80
509	B	1,60
510	B	2,30
410	M	2,50

Code EF	Type de verre	Diamètre des fibres (µm)
610, 710	M, B	2,60
411	M	3,00
612	M	3,70
712	M, B	3,90
413	M	4,30
716	M, B	5,20
717	M, B	6,10
719	M, B	8,50

Solubilité

Les solubilités de ces fibres sont identiques à celles des laines de verre de même composition chimique.

Dimension

Ce sont essentiellement des fibres dont le diamètre est inférieur à 3 µm pouvant aller jusqu'à 0,01 µm. Les plus grosses (E-F-719) peuvent atteindre 8,5 µm.

Composition chimique des fibres à usages spéciaux (poids en pourcentage)

Oxide	753	M	E	475	B	363	Silice
SiO ₂	62-65	60-69	54-55	57-58	59-65	58-59	99,5-100
Al ₂ O ₃	3-5	3-6	14-15	5-6	3-7	5	
B ₂ O ₃	5-6	4-6	7-8	10-11	8-11	7-8	7-8
K ₂ O	0-1	0,5-3	0-0,2	2-3	1-3,5	14-15	
Na ₂ O	14-16	8-12	0-0,6	10-11	8-11	7-8	0-0,5
MgO	2-3	2,5-4,5	0,3-3	0-0,5	0-2		
CaO	5-6	5-7	18-21	2-3	2-4	0-0,2	
BaO	0-0,2	0,2		5	2,5-5,5		
TiO ₂	0-0,1	0-0,1	0,5-0,6	0-0,1		8	
ZrO ₂						4	
Fe ₂ O ₃	0-0,1	0-0,2	0,2-0,4	0-0,1	0-0,1	0-0,1	
F ₂	0-1	0-1	0-1		0-1	2	
ZnO				4	0-4,5		

Propriétés physiques et mécaniques

Propriétés physiques des verres à usages spéciaux

	753	M	E	475	B	363	Silice
Point de ramollissement (°C)	675	670-700	850	650	650-800	650	
Densité (g/cm ³)	2,5	2,5	2,6	2,4	2,4-2,6	2,5	2,2
Particules non fibreuses ou <i>Shot</i>	Minimal						
Température de dévitrification (°C)			800				1 000
Température max. d'utilisation (°C)	500	500	600	500	500		1 100

Utilisation

Elles sont utilisées comme isolants (thermique et acoustique) dans l'industrie aéronautique (fuselage, moteur) et aérospatiale (navette spatiale) ; elles sont alors associées à de la silicone. Les fibres formées de borosilicates résistant aux acides servent à faire des parois de séparation pour les batteries. Dans le cas de leur utilisation en tant que filtre (air ou liquide), le contenu en résines ou en huile, en tant qu'agents liants est particulièrement spécifique. Lorsqu'elles sont utilisées pour filtrer l'air des chambres blanches, ces fibres sont capables d'arrêter des particules de l'ordre de 0,025 μm de diamètre.

FIBRES CÉRAMIQUES RÉFRACTAIRES (FCR)

Description générale

Fabriquées depuis les années 1950, ce sont des silicates d'aluminium utilisés principalement pour leurs propriétés d'isolation thermique au-dessus de 1 000 °C. L'adjonction de zirconium augmente le caractère réfractaire. Elles sont coûteuses et difficiles à manufacturer. À côté des FCR, on trouve toute une gamme de produits fibres céramiques de synthèse. Certains sont vitreux, d'autres cristallisés. Ainsi, on les classe en plusieurs catégories :

- des fibres d'alumine polycristallines (Saffil ; Nextel),
- des *whiskers* monocristallins,
- des fibres textiles en filaments continus.

Une autre variété de fibres réfractaires constituées de silicates de calcium et de magnésium, est utilisable jusqu'à un peu plus de 1 000 °C et peut être rattachée aux FCR.

Élaboration

On opère par fusion de kaolinite ou d'un mélange de silice et d'alumine. D'autres oxydes comme la zircone ou des oxydes de bore ou de titane sont ajoutés pour modifier la température d'utilisation maximale des produits.

Le fibrage s'opère selon deux principes :

- soufflage dans un courant d'air d'un filet de liquide (*blowing process*),
- » tirage-filage » de gouttes de liquide ayant été projetées sur une roue en rotation (*spinning process*).

L'élaboration des fibres en vrac (*bulk*) puis la confection de nappes de fibres non tissées (*blankets*) constituent la production primaire de FCR. Ces matériaux peuvent être vendus directement à un utilisateur ou à une société d'installation/ingénierie pour emploi tel quel. En aval des produits dérivés, de haute valeur ajoutée, peuvent être élaborés à partir des fibres et des nappes lors de retraitement.

Analyse chimique

On distingue trois catégories de FCR :

- les fibres contenant les impuretés de la kaolinite,
- les fibres à base de silice et d'alumine de haute pureté,
- les fibres à base de silice et d'alumine avec ajout de zircone,

Parfois des additifs de nature confidentielle sont ajoutés. Les analyses sont les suivantes (données ECFIA) exprimées en pourcentages pondéraux d'oxydes :

	Base kaolinite	Silico-aluminate	Silico-aluminate + zircone
SiO ₂	49,5-53,5	48,5-54,0	47,5-50,0
Al ₂ O ₃	43,5-47,0	45,5-50,5	35,0-36,0
Na ₂ O	0,5	0,2	< 0,3
TiO ₂	2,0	0,02	0,04
ZrO ₂	0,1	0,2	15-17
Fe ₂ O ₃	1,0	< 0,2	< 0,05

NB : Les teneurs en K₂O, MgO, CaO et Cr₂O₃ sont inférieures à 0,1 %.

Solubilité

- Faible dans l'eau et dans les milieux biologiques simulés.

Dimensions

Macroscopiquement ce sont des masses blanches légères, d'aspect cotonneux constituées d'un agrégat de fibres sans orientations particulières.

Les procédés de fabrication conduisent tous à des fibres présentant toute une gamme de longueurs (quelques micromètres à plusieurs cm) avec parfois des étranglements. Des particules non fibreuses (*shot*) sont fabriquées de manière inévitable et mélangées aux fibres, parfois jusqu'à 40 à 60 % en poids du matériau, mais affectent peu les performances thermiques du matériau.

Les diamètres en moyenne géométrique pondérée par la longueur varient de 1 à 3 μm .

La fragmentation se fait transversalement en fibres plus courtes.

Propriétés physiques et mécaniques

- Point de ramollissement ($^{\circ}\text{C}$) : 1 740-1 800.

- Indice de réfraction : 1,55-1,57.

- Densité (g.cm^{-3}) : 2,6-2,7.

- Module d'élasticité (GPa) : 70-110.

- Particule non fibreuses (*shot*) (pds en %) : 40-60.

Faible conductivité thermique et très faible capacité calorifique conduisant à des économies d'énergie, flexibilité et aptitude à la mise en forme sont les propriétés qui distinguent les FCR des matériaux isolants plus traditionnels.

Utilisation

Les applications sont, pour plus des trois-quarts industrielles et il est souhaitable de réduire les utilisations domestiques pour limiter le risque de dissémination des FCR. On les utilise en vrac, sous forme de feutre ou de papier/carton (en nappes, plaques, pièces de forme) ou sous forme textile comme :

- garnitures pour isolation thermique de fours industriels ou de haut-fourneaux (50 % du marché) sous forme de nappes de fibres ou d'éléments modulaires,
- isolation thermique d'appareils de chauffage industriels ou domestiques (*appliances*) par des FCR moulées (20 % du marché),
- métallurgie : garnitures de moules recevant du métal fondu (10 % du marché),
- automobile : applications diverses (5 % du marché),
- protection incendie (5 % du marché),
- isolation industrielle en général (10 % du marché).

Production

La production mondiale de FCR est d'environ 160 000 T/an. Taux de croissance depuis les années 1950 : 10 à 15 % par an mais, depuis les années 1990 en Europe, ce taux s'est stabilisé à 4-5 % par an.

En Europe, un millier d'employés sont répartis dans les entreprises : Kerlane et Carborendum (groupe St-Gobain), Thermal Ceramics (groupe Morgan Crucible) et la société Rath. Depuis 1979, ces sociétés ont coordonné leurs actions en matière d'hygiène et de sécurité dans le cadre de l'ECFIA (European Ceramic Fibres Industry Association).

Les principales usines sont localisées en Grande-Bretagne, Allemagne, France, Italie (et accessoirement, Autriche et Hongrie). En 1993 les parts de marché étaient :

- Thermal Ceramics : 35 %.
- Carborendum : 29 %.
- Kerlane : 21 %.
- Rath : 5 %.
- Divers : 10 %.

WOLLASTONITE

Description générale

La wollastonite, dédiée au chimiste et minéralogiste anglais W.H. Wollaston, est un métasilicate de calcium aciculaire de formule théorique CaSiO_3 . La wollastonite, de structure proche des pyroxènes, est constituée de chaînes infinies de tétraèdres SiO_4 rattachés par leurs sommets et d'atomes de calcium en coordinence octaédrique. C'est un produit cristallisé.

Élaboration

Une partie se trouve à l'état naturel ; la plupart des gisements appartiennent à la famille des skarns. Ils se sont formés dans des calcaires, par métamorphisme de contact au voisinage d'intrusions granitiques. Selon les cas, le minerai tout-venant renferme de 18 à 97 % de wollastonite. Les exploitations minières, à ciel ouvert ou souterraines, livrent le minerai tel quel ou parfois trié à la main. Les qualités les plus pures sont obtenues après broyage, par criblage par séparation magnétique ou parfois par flottation.

La wollastonite de synthèse, fabriquée en particulier en Belgique, au Brésil ou en Allemagne, joue un certain rôle pour les applications exigeant un produit de grande pureté.

Analyse chimique

Du fait de la présence, dans les produits naturels d'impuretés minérales (principalement grenat ou quartz) et de certaines substitutions dans le réseau de la wollastonite, la composition n'est pas celle du minéral pur (SiO_2 : 51,7 % ; CaO : 48,3 %). La teneur en fer définit des wollastonites de différents grades.

Composition chimique de wollastonites naturelles commercialisées, exprimée en pourcentages pondéraux d'oxydes

Constituant	Finlande	USA	Kenya
SiO_2	52	51	55
CaO	45	47	42
Al_2O_3	0,4	0,3	0,1
Fe_2O_3	0,2	0,6	0,07

Solubilité

La wollastonite est chimiquement inerte, mais elle peut être décomposée par les acides concentrés.

Dimensions

Les caractéristiques particulières de clivage de la wollastonite expliquent l'apparition, au broyage du minerai naturel, de particules aciculaires ou en forme de lattes, présentant des degrés d'allongement (rapport longueur/largeur moyenne) variables de 7/1 ou 8/1 et ont un diamètre moyen de 3,5 μm . Après broyage en poudre pour les céramiques, les rapports sont de 3/1 à 5/1. En remplacement des amiantes pour renforcer les composés polymères thermoplastiques, on peut avoir des rapports de 15/1 à 20/1.

Des études morphologiques portant sur les poussières prélevées, respectivement, lors du broyage du minerai et de l'ensachage du produit commercialisé, donnent comme dimensions moyennes respectivement : longueur 2 et 4 μm et diamètre 0,8 et 0,4 μm .

Propriétés physiques

- Couleur : blanc brillant, parfois gris, brunâtre ou verdâtre.
- Dureté : 4,5 à 5 sur l'échelle de Mohs.
- Densité : 2,87 à 3,09.
- Température de fusion (°C) : 1 540.
- Température d'inversion en pseudowollastonite (°C) : 1 120.
- Force de traction (Mpa) : 540.

Emplois

Il existe deux catégories d'utilisation de la wollastonite, selon le degré d'allongement des particules : celles dans lesquelles on met à profit le caractère fibreux, et celles pour lesquelles prime la pureté chimique.

La wollastonite en fibres courtes, qui a été finement broyée est utilisée en métallurgie (12 à 15 %) et, surtout quand elle est suffisamment pure, dans l'industrie céramique (40 à 45 %).

La wollastonite en aiguilles longues (degré d'allongement de 10/1 à 20/1) est utilisée en substitution de l'amiante (20-25 %), comme renfort dans les plastiques et le caoutchouc (19-25 %) et comme charge dans les peintures (2-5 %) auxquelles elle confère brillance et durabilité.

En substitution à l'amiante, elle est surtout utilisée dans la construction pour la fabrication de matériaux d'isolation (fibrociment, plaques d'isolation thermique, revêtements muraux résistants au feu...) et dans la formulation des produits de friction utilisés dans les dispositifs de freinage.

Dans les plastiques thermoplastiques ou thermodurcissables, la wollastonite est préférée à d'autres charges minérales comme le talc, le mica ou le verre finement broyé, pour son faible prix, ses propriétés de renforcement mécanique, sa stabilité, sa conductivité thermique.

CELLULOSE

Description générale

Elle est un constituant des pulpes de bois, des fibres végétales, parfois de fibres animales, mais essentiellement de fibres de bois. Ces bois peuvent être des conifères, bois tendres, et des bois durs à feuilles caduques.

Obtention

L'extraction d'une fibre de cellulose de bonne qualité nécessite d'éliminer la lignine, l'hémicellulose, les résines organiques, les graisses et les cires. Ceci nécessite une réduction mécanique en pulpe, par broyage par attrition, puis les copeaux sont chauffés avant d'être mis en fibres, et un traitement avec une solution de sulfite de sodium élimine la lignine. Les traitements doivent être menés avec le minimum de distorsions mécaniques pour éviter d'abîmer la texture fibreuse. Des traitements complémentaires pour éliminer les impuretés, blanchir la fibre, puis la laver et la sécher complètent ces préparations. Pour certains usages, fabrication de papier, bâtiment, les fibres doivent être défibrillées, ce qui nécessite des traitements complémentaires.

Solubilité

Les fibres de cellulose sont très biopersistantes ; ainsi, le K_i estimé est largement inférieur à celui de l'amiante.

Dimensions

Les diamètres varient de 15 à 30 μm selon les origines et la préparation.

Propriétés physiques

- Densité : 1,5 à 0,5 selon les origines.
- Module d'élasticité (GPa) : 3 à 36 selon l'origine.

On peut noter que la résistance à la traction de la cellulose (300 à 500 MPa) est de 6 à 10 fois inférieure à celle du chrysotile (3 000 MPa). Sa densité étant plus faible, il faudra un volume supérieur de cellulose pour une quantité équivalente en poids (70 % en plus). Par contre elle se disperse mieux que l'amiante dans les milieux alcalins des ciments, d'où son usage intéressant comme produit de renforcement.

La fibre de cellulose est inflammable, et doit être mélangée avec des produits minéraux comme des micas ou des vermiculites, pour la rendre ininflammable. Elle se dégrade dès 100 °C, en se dépolymérisant. Malgré tout, dans l'air, la cellulose pure est stable jusqu'à 300 °C, elle brûle à 330 °C et s'embrase vers 380 °C. Avec l'ajout de borate de sodium ou de chlorure ou de phosphate, on peut retarder cet embrasement.

Emplois

La majeure partie de la cellulose est employée pour la papeterie et l'emballage. La cellulose est aussi employée dans la fabrication des rayonnés synthétiques (acétate de cellulose, viscosé).

En Australie, des produits de renforcement sans amiante et à base de cellulose ont été mis au point, de même qu'en Grande-Bretagne dans le fibrociment.

Production

Les principaux producteurs sont les États-Unis et le Canada, ainsi que les pays nordiques (Finlande, Norvège et Suède) et l'Amérique latine, qui sont les pays riches en forêts.

L'utilisation comme substitut à l'amiante est limitée au ciment, les plus grands consommateurs étant l'Australie et le Japon.

FIBRES ORGANIQUES SYNTHÉTIQUES

Description générale

Ce groupe est très varié. Les produits les plus répandus sont des fibres polypropylènes (PP), polyvinylalcool (PVA), polyéthylènes (PE), les polyamides (PA) et les polyacrylonitriles (PAN). Les dérivés aromatiques des polyamides (PAM) représentent un groupe à hautes performances ; ils comprennent les nylons et les aramides. Très proches se trouvent les fibres polyimides (polybenzimidazole : PBI) ; enfin, d'autres produits moins fréquents comme les polyesters (PE) et les polytétrafluoroéthylènes (PTFE).

Propriétés physiques et mécaniques

Ces fibres ont en général un diamètre supérieur à 10 µm. Cependant, les fibres de polyaramides sont associées à des fibrilles beaucoup plus fines (de taille alvéolaire) qu'elles peuvent libérer, en particulier en cours de préparation.

	Densité	Force de traction (MPa)	Flammabilité	Stabilité thermique	Dégradation thermique
PE (filaments HDPE)	0,96	600		100	130
PE (forte résistance)	0,96	2 580			
PP (filaments)	0,91	580	18,6	100	170
PVA (Vinyon)	1,3			150	220
PAN (Dolan 10)	1,16			150	300
PET (haute résistance)	1,39	860	20,6	200	235
PTFE (Téflon TFE)	2,1	171		200	370
PTFE (Téflon FEP)	2,15	45		200	270
PAM (Kevlar 49)	1,45	2 800	24,5	160/180	425
Polyimide (Kermel)	1,41	510	32,8	300	500
PAM (Nylon 66)	1,41	605	20,1	100/150	265

La stabilité thermique est la température jusqu'à laquelle le produit conserve intact toutes ses propriétés.

La dégradation thermique correspond à la température à laquelle le produit commence à fondre, carboniser ou se décomposer.

Le Kevlar peut éventuellement accumuler des charges électrostatiques en conditions sèches.

Leur biopersistance n'est pas connue ; les protocoles actuellement normalisés ne permettent pas de calculer ce paramètre.

Utilisation

Comme additifs au ciment (fibrociment), les plus intéressants sont les PVA car ils sont hydrophiles mais demandent souvent une association avec des fibres celluloses. Les PP sous forme fibrillaire ont parfois été utilisés.

Pour les applications textiles, diverses formes peuvent être utilisées.

Pour les joints et les scellements, les aramides sont utilisés parfois associés à des graphites ou des PTFE.

En tant que matériau dans des composites, on trouve souvent des aramides, nylon et PE.

Le matériel devant résister à la friction (plaquette de freins) inclut maintenant des aramides.

Production

Les para-aramides sont essentiellement commercialisés par :

- Du Pont (Kevlar).
- Akzo-Nobel (Twaron).

FIBRES DE CARBONE

Description générale

Les fibres de carbone ont des propriétés de résistance et d'élasticité qui sont parfois largement supérieures à celles des amiantes. Elles sont stables à des températures supérieures à 2 500 °C mais peuvent s'oxyder spontanément à l'air à des températures de l'ordre de 500 °C. Elles sont conductrices de l'électricité, ce qui peut s'avérer, selon l'usage, un avantage ou un inconvénient. En fait, leur rôle de substitut aux amiantes n'est que très limité. Leur utilisation, dans des conditions parfois extrêmes (frein d'avion...), peut (mais rarement semble-t-il) provoquer la libération de matériel inhalable.

Préparation

Les fibres de carbone peuvent être préparées à partir de trois sources différentes et selon des procédés différents : 1 – à partir de rayonne ; 2 – à partir de PAN ; 3 – à partir de bitumes de goudron de houille, de four ou de pétrole.

Il existe également une méthode catalytique pour fabriquer des *whiskers* de carbone à partir de méthane ou benzène en phase vapeur, l'agent catalyseur étant être un oxyde de fer. Cette méthode génère des fibres courtes de haute densité aux applications limitées.

Propriétés et utilisation

La résistance à l'étirement est comparable à celle des amiantes ; la densité varie de 1,5 à 2 selon l'origine. Ces fibres conduisent l'électricité et ceci peut être un avantage, dans le cadre de composites, pour faciliter l'élimination ou prévenir l'apparition de charges électrostatiques. Par contre, il s'agit d'un inconvénient rédhibitoire pour leur utilisation dans un environnement électrique.

Les composites en fibres de carbone sont utilisés dans l'industrie aéronautique, en particulier dans les véhicules spatiaux et les missiles. Ils favorisent la rigidité des raquettes de tennis, skis, clubs de golf, cannes à pêche, mâts de voiliers et carrosseries de voitures.

Les plaquettes de frein pour les avions, les voitures de course et les camions, qui doivent supporter des températures particulièrement élevées, sont également une application pour ce type de fibres. Des produits liants, en particulier des résines (toxiques ?) dont il faudra vérifier la libération en cours de production et d'usage, maintiennent la cohérence.

Enfin dans les ciments, leur utilisation est rare mais a trouvé des débouchés dans le cas des usines atomiques, en particulier en raison de la faible innocuité ou durée de vie des isotopes irradiés du carbone.

Ces fibres restent d'un coût très élevé et leur utilisation ne peut s'envisager, pour des raisons économiques, que dans quelques créneaux à très haute valeur ajoutée.

2

Métrologie des fibres dans l'air **Production, utilisation** **Environnement**

Introduction	57
Méthodes utilisées pour la métrologie des fibres dans l'air	58
Méthodes de prélèvements des filtrages d'air	58
Méthodes de quantification et de mesure des fibres	60
Facteurs méthodologiques influençant les résultats	61
Rétention de fibres sur les cylindres protecteurs	61
Influence des méthodes analytiques	62
Influence de la méthode de référence et des critères utilisés pour définir une fibre	64
Conclusion	65
Expression des concentrations	66
Données métrologiques	67
Production	67
Niveaux d'exposition actuels	67
Données historiques et reconstitution	72
Utilisateurs	75
Population générale et environnement	85
Bâtiments publics	85
Bâtiments privés	85
Environnement urbain	85
Environnement rural	87
Conclusion	87
Mesures gravimétriques	87

Références	91
Annexes	97
Dépôt des particules et des fibres inhalées dans les voies respiratoires ...	97
Exposition à la wollastonite	98

Introduction

L'analyse des prélèvements d'air doit fournir une estimation aussi exacte et fiable que possible de la concentration et de la distribution granulométrique des fibres présentes dans différents types d'atmosphères : lieu de travail, environnement intérieur ou général. Les données obtenues doivent pouvoir être comparées d'une étude à l'autre. La description des méthodes de prélèvements et des techniques de préparation et de comptage mises en œuvre doit permettre d'appréhender les étapes au cours desquelles des biais de mesure sont susceptibles de se produire.

La méthodologie utilisée pour mesurer les concentrations en fibres de substitution dans l'air est largement inspirée de celle utilisée pour l'amiante. Le type de matériel et les conditions de prélèvement (type de filtre, débit de la pompe, etc), la préparation des échantillons (méthode directe vs indirecte), le type de microscope, les règles de comptage et la densité de fibres sur le filtre sont susceptibles d'influencer les résultats (Sheehan *et al.* 1992). Des pertes de fibres lors de la préparation peuvent biaiser, à la fois, la concentration et l'aspect de la distribution granulométrique des fibres (Kauffer *et al.* 1993 ; Sahle & Lazlo 1996). Il faut donc veiller à utiliser des techniques aussi reproductibles et représentatives que possible. Les premiers prélèvements d'air avec comptage de fibres s'adressant spécifiquement à des fibres vitreuses synthétiques datent des années 1970 (Konzen 1974 ; Corn & Sansone 1974 ; Corn *et al.* 1976 ; Esmen *et al.* 1978 ; Head & Wagg 1980).

En dehors de la surveillance des milieux de travail ces mesures sont d'une importance capitale pour l'interprétation des données fournies par les études épidémiologiques, des biais systématiques dans les mesures pouvant conduire à une sous- ou une sur-estimation des risques liés à l'exposition aux fibres artificielles. D'autre part elles sont l'un des éléments pris en compte pour l'adoption des seuils réglementaires utilisés en hygiène du travail.

Ce chapitre consiste en une synthèse des données disponibles sur les méthodes de prélèvement d'air, les méthodes de mesure, les facteurs influençant la libération des fibres dans l'air et les concentrations en fibres dans l'air. En dehors des fibres habituellement regroupées sous les vocables « fibres minérales artificielles » (FMA) ou « fibres vitreuses synthétiques » (FVS), il existe très peu de données concernant les concentrations dans l'air pour les autres fibres de substitution (para-aramide, cellulose, polyvinylalcool, wollastonite). Ces données ne seront pas traitées dans ce chapitre. Une annexe est consacrée aux mécanismes de dépôt pulmonaire des particules inhalées.

Méthodes utilisées pour la métrologie des fibres dans l'air

Différents protocoles de prélèvements et d'analyses sont disponibles pour mesurer la concentration en fibres dans l'atmosphère, cependant très peu sont spécifiques des fibres synthétiques. La plupart sont dérivés des méthodes employées pour contrôler les expositions à l'amiante.

En 1985, une méthode de référence, spécifiquement dédiée à la mesure de la concentration et de la distribution granulométrique des fibres synthétiques en milieu professionnel, est adoptée en Europe (WHO 1985). La méthode de référence NIOSH 7400 utilisée aux États-Unis n'est pas spécifique des FVS.

Notons que, conjointement à la détermination de la concentration en fibres dans l'air, il est également possible de déterminer les concentrations pondérales en poussières totales et/ou respirables (voir p. 87).

Méthodes de prélèvements des filtrages d'air

Des stratégies d'échantillonnage bien conçues doivent donc prendre en compte les considérations sur « comment, où, quand, pour combien de temps » échantillonner ainsi que sur le nombre d'échantillons à prélever pour s'assurer que les résultats seront comparables. La stratégie d'échantillonnage devra être adaptée en fonction du but poursuivi, par exemple épidémiologie, hygiène du travail... (ICPS 1988, p. 30).

Il faut distinguer les méthodes utilisées pour contrôler les expositions de type hygiène du travail de celles permettant de mesurer les taux de fibres et les niveaux d'empoussièrage de l'air ambiant à l'intérieur des bâtiments ou dans l'environnement général extérieur.

En ce qui concerne les méthodes de type hygiène du travail, la méthode de prélèvement est basée sur le principe de l'aspiration de l'air au travers d'une membrane filtrante en ester ou nitrate de cellulose, de porosité inférieure à 1,2 μm , sous un débit généralement faible (0,5 à 2 l/min). L'évaluation des expositions individuelles est réalisée par des prélèvements personnels qui nécessitent l'utilisation d'une pompe portative avec un porte-filtre dirigé vers le bas et placé dans la zone des voies respiratoires supérieures. Les prélèvements statiques qui permettent de mesurer la concentration en fibres dans l'atmosphère générale des lieux de travail et dans l'environnement peuvent être réalisés à un débit supérieur.

Les caractéristiques des méthodes nationales, européennes et internationales actuellement en usage sont synthétisées dans le tableau 2-1.

Tableau 2-1 Méthodes de prélèvement

Référence	WHO - 1985		NIOSH 7400 - 1989	HSE - MDHS 39/3 - 1990	ISO/DIS - 8672 - 1988	AFNOR x 43.269 - 1991	VDI - 3492 - 1994	WHO - 1997
Champs d'application	FVS (Europe)		Amiante (USA)	Amiante (UK)	Toutes fibres inorganiques	Toutes fibres inorganiques (France)	Toutes fibres inorganiques (Allemagne)	Toutes fibres inorganiques (Europe)
Type filtre	Ester de cellulose quadrillée	Polycarbonate ou Gelman DM 800	Ester de cellulose	Ester de cellulose	Ester ou nitrate de cellulose	Ester de cellulose quadrillé ou nitrate de cellulose	Polycarbonate prémétallisé à l'or	Ester ou nitrate de cellulose
Tête de prélèvement	Cylindre	Cylindre	Cylindre	Cylindre	Cylindre	Cylindre (uniquement si contact direct avec le matériau)	Cylindre	Cylindre
Diamètre filtre (mm)	25	25	25	< 20	25	25	25 à 50	25
Diamètre pore (μm)	1,2	$\leq 0,8$	0,45 à 1,2	?	$\leq 1,2$	$\leq 1,2$	0,8	0,8 à 1,2
Débit (l/min)	0,5 à 2	1	0,5 à 16	1 à 4	1	0,5 à 2	2	0,5 à 16
Statique	(x)	(x)	(x)	x	x	x	(x)	(x)
Individuelle	x	x	x	x	x	x	x	
C numériques	x		x	x	x	x	x	
Distribution des tailles		x						

Autres méthodes :

WHO - 1981 : *Conc. pondérale* : échantillonnage sur filtre en fibre de verre ou ester de cellulose - pore : $0,6\mu$ à $1,5$ - *pesée*

AFNOR NFX 43 050 - 1996 : Détermination de la concentration en fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission.

Méthodes de quantification et de mesure des fibres

Le tableau 2-2 synthétise les caractéristiques des fibres accessibles par les différentes méthodes analytiques.

La méthode analytique la plus utilisée pour déterminer la concentration en fibres synthétiques dans l'air est la méthode du filtre membrane examiné en *microscopie optique à contraste de phase (MOCP)*, méthode employée en hygiène du travail dès 1977 pour contrôler les concentrations en fibres d'amiante. Elle est uniquement basée sur un critère morphologique et n'est pas spécifique, une fibre dénombrable étant définie comme toute structure ayant une longueur (L) supérieure à 5 µm, un diamètre (Ø) inférieur à 3 µm et un rapport L/Ø supérieur à 3/1 (voir Glossaire). La nature de la fibre n'est pas déterminée. De plus, la résolution du microscope optique limite l'observation à des fibres d'un diamètre supérieur à 0,25 µm. Les fibres les plus fines et les

Tableau 2-2 Méthodes d'analyse

Méthode	Type d'information	Grossissement d'analyse	Identification	Diamètre minimum mesurable (µm)	Critères comptage fibres respirables (µm)
Microscopie optique en contraste de phase (MOCP)	Concentration numérique	× 400	morphologie	0,2	WHO, ISO, AFNOR : L/D ≥ 3, D ≤ 3, L ≥ 5 NIOSH : • Méthode A : L/D ≥ 3, D ≤ 3, L ≥ 5 • Méthode B : L/D ≥ 5, D ≤ 3, L ≥ 5
Microscopie optique à lumière polarisée (MOLP)	Critères optiques	× 100	<ul style="list-style-type: none"> • morphologie • isotropie ou non • indice de réfraction 	0,5	L/D ≥ 3
Microscopie électronique à balayage (MEB)	Concentration numérique taille type	× 2 000-2 500	<ul style="list-style-type: none"> • morphologie • chimie par spectrométrie dispersive en énergie de rayons X (SDEX) 	0,13-0,17 0,07 (photo)	VDI : L/D > 3, 0,2 ≤ D ≤ 3, 5 ≤ L ≤ 100 Bords // dans le sens de la longueur
Microscopie électronique à transmission (MET)	Concentration numérique taille type	× 10 000-30 000	<ul style="list-style-type: none"> • morphologie • cristallographie • chimie par SDEX 	Tout diamètre de fibres*	X 43.050 : L/D ≥ 3, D ≤ 3, L ≥ 0,5

plus courtes ne sont donc pas prises en compte lors des comptages MOCP. En dépit de ces restrictions, la MOCP reste l'outil le plus adéquat pour mesurer rapidement et à faible coût les concentrations en fibres dans l'air.

Des méthodes d'analyse plus spécifiques existent :

La microscopie optique en lumière polarisée (MOLP) permet l'identification partielle des fibres sur la base de leurs caractères optiques (anisotropie, indice de réfraction). En pratique, l'utilisation de cette technique est limitée à des fibres de diamètre supérieur à 0,5 μm (McCrone 1980).

La microscopie électronique à balayage (MEB), couplée avec un *spectromètre de rayons X en dispersion d'énergie*, permet d'identifier les fibres sur la base de leur aspect morphologique et de leur composition chimique élémentaire. Le diamètre minimum des fibres mesurables en routine par examen direct de l'écran du microscope est de l'ordre de 0,15 μm . Des protocoles analytiques plus sophistiqués dans lesquels les fibres sont repérées et mesurées sur photographies, permettent de réduire cette limite à 0,07 μm (Kauffer *et al.* 1993). L'utilisation du MEB est imposée dans la méthode de référence du WHO pour la détermination de la distribution granulométrique des fibres dans les filtres d'air. Si nécessaire, elle peut aussi être utilisée pour déterminer des concentrations en fibres dans l'air (Crawford *et al.* 1987). La méthode de référence allemande VDI 3492 est également basée sur l'utilisation du MEB. Bien que principalement dédiée à la mesure de la concentration en fibres d'amiante dans l'air lors de travaux de rénovation, démolition ou maintenance, cette méthode peut être adaptée à la mesure des concentrations de FVS.

La microscopie électronique à transmission (MET) couplée avec un *spectromètre de rayons X en dispersion d'énergie* est la méthode la plus sensible. La résolution du MET ($\approx 0,0002 \mu\text{m}$) permet de visualiser en routine des objets de diamètre inférieur à 0,01 μm . Les fibres de l'ensemble de la distribution granulométrique peuvent être prises en considération. Les fibres sont identifiées sur la base de leur aspect morphologique, de leur structure cristallographique (microdiffraction électronique) et de leur composition chimique élémentaire.

Facteurs méthodologiques influençant les résultats

Les facteurs méthodologiques ayant une influence sur les résultats des mesures de concentration en fibres dans l'air sont liés, soit à la méthode de prélèvement, soit à la méthode de comptage.

Rétention de fibres sur les cylindres protecteurs

Parmi les facteurs liés à la méthode de prélèvement, le facteur le plus influent est l'utilisation d'un cylindre protecteur au niveau de la tête de prélèvement. Il est utilisé pour éviter un contact direct de la surface du filtre avec les

produits manipulés. Son utilisation peut modifier le résultat de façon importante, en raison des dépôts très variables sur les parois de ce cylindre. Plusieurs auteurs ont souligné cette variabilité. Breysse *et al.* (1990) décrivent une procédure de récolte des fibres déposées sur les parois par rinçage du cylindre. Pour des fibres céramiques réfractaires, Cornett *et al.* (1989) donnent une valeur moyenne de dépôt de fibres sur le cylindre de 16,5 % (0,2-58 %). Des échantillons prélevés lors du soufflage de laines d'isolation montrent un pourcentage de dépôt sur le cylindre de 31 % (7-77 %) avec des filtres en polycarbonate et de 17 % (6-37 %) avec des filtres en polymères de chlorure de polyvinyle et d'acrylonitrile. La charge en fibres retrouvée sur les cylindres n'est pas liée de manière prévisible à la charge en fibres des filtres (Robbins *et al.* 1992). Lors de mesures réalisées sur des installateurs d'isolants à base de FVS, Lees *et al.* (1993) montrent une augmentation du niveau d'exposition de 65 % en moyenne si les fibres déposées sur les parois du cylindre sont prises en compte. Toutes les études citées ci-dessus se réfèrent à des mesures réalisées aux États-Unis. Cherrie et Johnston (1993) attribuent ce dépôt sur les parois des cylindres à la présence de charges électrostatiques au niveau des filtres et suggèrent un pré-traitement des filtres visant à les éliminer. Ils indiquent que ce pré-traitement a été réalisé lors des études originales sur les concentrations en fibres dans l'industrie de production des FVS en Europe.

Par ailleurs, le dépôt de fibres sur les parois du cylindre protecteur peut biaiser la distribution granulométrique observée. En général, les fibres déposées sur les parois sont plus longues et plus grosses que celles déposées sur le filtre (Robbins *et al.* 1992).

La norme française X43 269 préconise l'utilisation du cylindre protecteur uniquement dans les cas de contact direct avec le matériau contenant les fibres.

Influence des méthodes analytiques

Il ressort de la description des méthodes analytiques (voir p. 60) que le type d'appareillage utilisé influence de façon évidente les résultats de comptage, une influence liée aux différences de résolution des différents types de microscopes. Il existe des différences plus ou moins marquées dans la distribution granulométrique des fibres en suspension dans l'air pour les différents types de FVS. En fonction du spectre granulométrique des fibres présentes dans l'aérosol, des variations de résultats plus ou moins importantes sont attendues selon la méthode utilisée.

Le pourcentage de fibres qui ne sont pas détectées par la MOCP (par rapport aux mesures réalisées en MET) sera fonction du contenu en fibres fines ($\varnothing < 0,25 \mu\text{m}$) et courtes ($L < 5 \mu\text{m}$) dans l'aérosol. Pour les laines minérales d'isolation courantes (laine de verre de roche ou de laitier), ce pourcentage est généralement très faible. Notons cependant que, lors de l'installation d'un type de panneaux de laine de verre fine (diamètre médian : 0,47 μm) utilisés

pour l'isolation de combles, Jaffrey (1990) observe que 30 % des fibres présentes dans l'aérosol ont un diamètre inférieur à $0,2 \mu\text{m}$. Pour les fibres céramiques (diamètre médian : $0,5$ à $1,0 \mu\text{m}$), on peut espérer détecter de 80 à 90 % des fibres lors des contrôles de routine en MOCP (Rood 1988). Pour les fibres de verre super fines (diamètre médian : $0,1$ à $0,3 \mu\text{m}$) utilisées pour des isolations à haute performance (aéronautique) ou pour la fabrication de papiers à base de fibres de verre, 13 à 51 % des fibres dans l'aérosol ont un diamètre inférieur à $0,2 \mu\text{m}$ et une longueur supérieure à $5 \mu\text{m}$ et ne seront donc pas détectées en MOCP (Rood & Streeter 1985).

Il est intéressant de comparer ces données à celles disponibles pour l'amiante. Gibbs et Hwang (1982) ont mesuré par MET la distribution granulométrique de fibres d'amosite, de crocidolite et de chrysotile présentes dans l'air de mines et d'unités d'ensachage. Le calcul à partir des données originales montre qu'en moyenne, 73,6 % des fibres d'amosite, 17,9 % des fibres de crocidolite et 50 % des fibres de chrysotile plus longues que $5 \mu\text{m}$ ont un diamètre supérieur à $0,25 \mu\text{m}$ et sont donc potentiellement dénombrables en MOCP. Ces fibres représentent respectivement 13,1 %, 1,0 % et 1,3 % de la concentration totale mesurée par MET.

Ceci implique qu'en fonction de la distribution granulométrique des fibres dans l'air, une même concentration en fibres rapportée à partir des mesures en MOCP représente des concentrations variables en fibres totales et en fibres plus longues que $5 \mu\text{m}$.

La figure 2-1 représente une modélisation théorique de l'influence du diamètre moyen et de la distribution des diamètres des fibres dans l'air sur le pourcentage de fibres détectées par MOCP ($D \leq 0,25 \mu\text{m}$) et MEB ($D \leq 0,15 \mu\text{m}$). Le modèle est basé sur une distribution log-normale avec une déviation standard géométrique de 2,10. Les pourcentages de fibres de diamètre inférieur ou égal à $0,15$ et $0,25 \mu\text{m}$ ont été calculés pour des distributions ayant un diamètre moyen géométrique de $0,1$, $0,2$, $0,5$ et $1 \mu\text{m}$. Notons que ces diamètres moyens ont été choisis pour se rapprocher de ceux couramment observés dans l'air pour la crocidolite ($0,1 \mu\text{m}$), les microfibrilles de verre ($0,2 \mu\text{m}$), les fibres céramiques réfractaires ($0,5 \mu\text{m}$) et les laines d'isolation ($1 \mu\text{m}$).

Enfin, Kauffer *et al.* (1993) rapportent que le comptage et la mesure des fibres directement sur l'écran du MEB conduisent à une sous-estimation des concentrations et une sur-estimation des diamètres moyens par rapport au travail sur photo. Le travail sur l'écran du MEB a l'avantage de permettre l'analyse de la composition chimique de chaque fibre, ce qui n'est pas possible pour le travail sur photo.

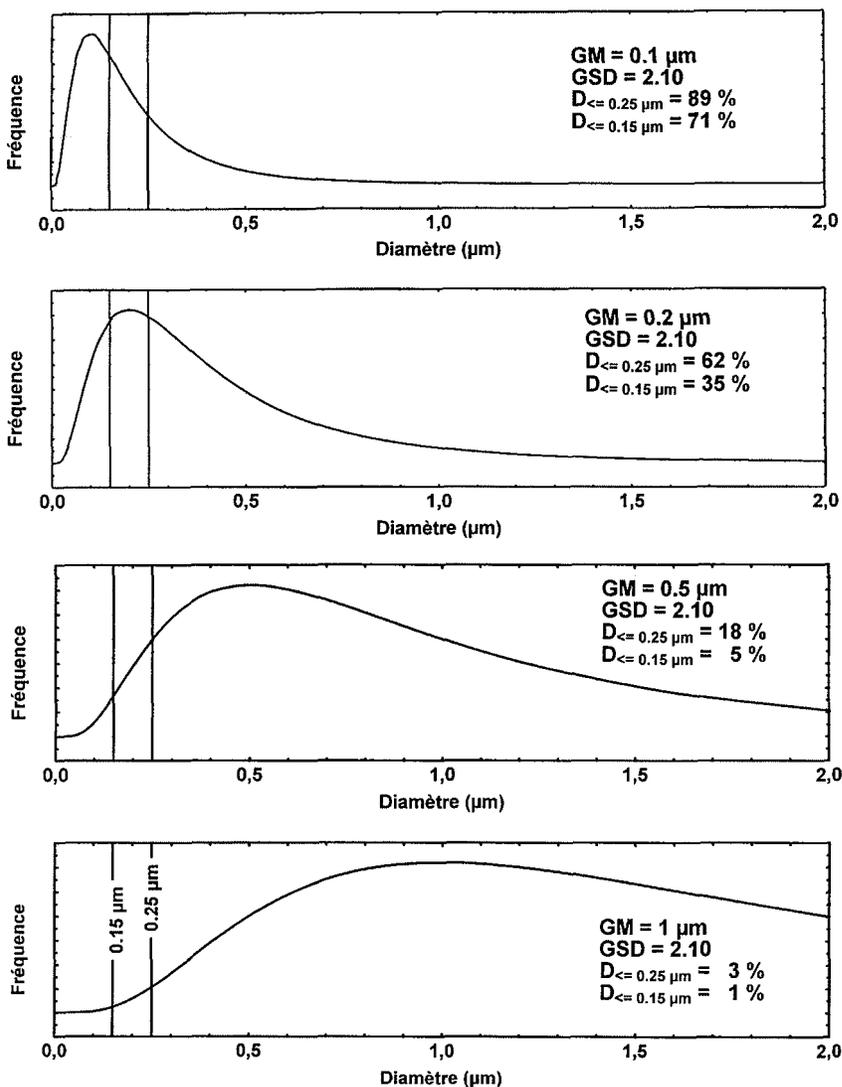


Fig. 2-1 Influence du diamètre moyen et de la distribution des diamètres sur le pourcentage de fibres visualisées en MOCP et en MEB. Modèle théorique (voir p. 63)

Influence de la méthode de référence et des critères utilisés pour définir une fibre

Crawford *et al.* (1987) montrent que l'utilisation de méthodes de comptage standardisées et de circuits de comparaison réduit les variations intra- et inter-laboratoires sur les résultats de comptage de FVS dans les filtrages d'air.

Pour ces auteurs, les résultats obtenus par MOCP avec la méthode de référence WHO/EURO ont atteint un plateau de reproductibilité, les différences systématiques entre les laboratoires étant au maximum de 1,8 fois.

Les règles de comptage adoptées pour les fibres dénombrables influencent également le résultat. Les principales différences entre les méthodes NIOSH 7400 A et B et la méthode WHO/EURO concernent les règles pour l'interprétation des agrégats de fibres et des fibres attachées à des particules ainsi que le rapport L/\varnothing minimum pris en compte pour définir les fibres dénombrables (Breyse *et al.* 1994). Dans la méthode NIOSH 7400 B, seules les fibres avec un rapport L/\varnothing supérieur ou égal à 5 sont prises en considération. La comparaison de la méthode NIOSH 7400 B avec les méthodes NIOSH 7400 A et WHO 1985 (Sheehan *et al.* 1992 ; Breyse *et al.* 1994) montre des résultats supérieurs avec ces dernières. Les résultats obtenus en utilisant la méthode NIOSH 7400 B sont en moyenne 27 % plus bas que ceux obtenus avec la méthode de référence WHO (Breyse *et al.* 1994).

Par ailleurs, Cherrie *et al.* (1986) réévaluent les concentrations en FVS obtenues par l'Institute of Occupational Medicine (IOM) d'Edimbourg sur des échantillons de filtrages d'air prélevés dans les usines européennes de production de FVS pendant la période 1977-1980 (Otty *et al.* 1984). Ces mesures étaient réalisées dans le cadre de l'étude épidémiologique coordonnée par l'Agence Internationale de recherches sur le Cancer (IARC). Par rapport aux concentrations mesurées initialement, celles obtenues en utilisant la méthode de référence WHO sont jusqu'à 3 fois plus élevées, l'augmentation moyenne étant de 1,8 fois pour les usines de laine de roche et 2,2 fois pour les usines de laine de verre.

Conclusion

En globalisant les données des études citées ci-dessus et en ne tenant pas compte des exceptions relevées, on peut déduire que le rapport de la concentration totale en fibres de longueur supérieure ou égale à 5 μm à celle des fibres MOCP dans les filtrages d'air suit le gradient :

crocidolite > chrysotile > amosite, microfibres de verre > fibres céramiques > laines d'isolation (verre, roche, laitier).

L'étendue des exceptions rapportées à propos de certaines laines d'isolation devrait être vérifiée par l'étude d'une gamme plus vaste d'échantillons. Une première approche pourrait être réalisée en déterminant, à partir de mesures en MET sur des échantillons de produits bruts broyés, le pourcentage de longueur de fibres inférieur à un diamètre déterminé suivant la formule :

$$L_{(\varnothing \leq d)} / L_{\text{totale mesurée}}$$

En prenant 0,25 μm , 1,5 et 3 μm comme diamètres de référence, on peut définir le potentiel d'un produit FVS à générer, lors de sa comminution, des

fibres qui ne seront pas visibles en MOCP, des fibres répondant aux caractéristiques définies par Stanton (1981) et des fibres respirables.

Par ailleurs, le dépôt de fibres sur les parois des cylindres protecteurs et l'utilisation des règles de comptage NIOSH 7400 B peuvent contribuer à une sous-estimation des concentrations réelles dans les études nord-américaines. Les données disponibles montrent que cette sous-estimation pourrait atteindre un facteur moyen de 2 à 3.

Remarquons qu'une sous-évaluation systématique des concentrations utilisées dans les études épidémiologiques entraînera une surestimation systématique de l'évaluation quantitative du risque lié aux fibres.

Expression des concentrations

Les durées de prélèvement des échantillons d'air relevées dans les différentes études s'attachant à déterminer l'exposition dans les usines de production et sur les chantiers d'utilisation de FVS s'échelonnent entre 10 minutes (Jaffrey 1990) et 453 minutes (Cheng *et al.* 1993). Les concentrations sont rapportées, soit sous forme de valeurs instantanées (concentration en fibres mesurée sur la durée du prélèvement), soit sous forme de valeur moyenne pondérée sur le temps (*time weighted average* : TWA). La pondération se fait par rapport à une journée de 8 heures de travail en utilisant la formule :

$$(c1 \times t1 + c2 \times t2 + \dots + cn \times tn)/8 \text{ heures,}$$

où $c1$ est la concentration mesurée pendant le temps 1 ($t1$), $c2$ la concentration mesurée pendant le temps 2, etc. En hygiène du travail, on utilise les valeurs pondérées. Les résultats sont exprimés en fibres par cm^3 ou par ml. Pour comparer les résultats obtenus par différentes études, il est important de vérifier si les concentrations sont exprimées en valeurs pondérées ou en valeurs instantanées, ces dernières pouvant représenter des pics d'exposition liés à des tâches spécifiques de courte durée. L'exposition cumulée dépend du nombre et de la durée des différentes tâches impliquant la manipulation de FVS.

Notons que les données quantitatives disponibles sur l'organisation du travail (*work pattern*) sont fragmentaires. Pour les utilisateurs de FVS, le temps passé en contact avec des atmosphères contaminées ne représente qu'une fraction de la durée totale de travail (Esmen *et al.* 1982 ; Schneider *et al.* 1993). Pour les isolateurs, Esmen *et al.* (1982) rapportent des pourcentages moyens de 31 à 47 % de la journée de travail. En moyenne, les isolateurs occupés à la pose de panneaux de laine d'isolation consacrent spécifiquement 4,3 h/j à cette activité et ceux installant des fibres en vrac par soufflage, 2,5 h/j (Schneider 1996). Les menuisiers et charpentiers danois consacrent de 0,5 à 15 % de leur temps de travail à des activités en relation avec les FVS (Schneider 1996).

Dans le cas de mesure des niveaux d'empoussiérement par les fibres synthétiques à l'intérieur ou à l'extérieur des bâtiments, les concentrations sont données dans la plupart des publications sans pondération sur le temps, les temps de prélèvement étant plus longs (jusque 40 heures) que pour les contrôles des expositions en hygiène du travail. Suivant les pays, les concentrations sont exprimées en nombre de fibres par litre ou par m³ d'air.

Pour une meilleure compréhension des données de la littérature, toutes les concentrations citées dans la suite de ce chapitre sont rapportées en fibres par millilitre (f/ml).

Données métrologiques

Production

Niveaux d'exposition actuels

Les premières mesures de concentration en fibres FVS dans l'atmosphère des usines de production datent du début des années 1970. Une synthèse des résultats de ces mesures est présentée dans les tableaux 2-3, 2-4 et 2-5.

Les tableaux 2-4 et 2-5 concernent, respectivement, les résultats obtenus dans les usines incluses dans les études multicentriques sur les cohortes d'ouvriers de production américaine et européenne. Dans les deux études, les mesures sont réalisées sur des échantillons individuels et les résultats sont fournis sous forme de concentrations moyennes pondérées sur 8 heures. Pour chaque usine, un regroupement des mesures par type d'activité (pré-production, production, maintenance...) est disponible.

- Pour les usines américaines, 316 prélèvements concernent les usines de laine de roche et de laitier et 1 137 les usines de laine de verre et de filaments continus. Le diamètre nominal des fibres produites est compris entre 1 et 16 µm, sauf pour l'usine 15 où il est compris entre 0,05 et 1,6 µm. La majorité des mesures est inférieure à 1 fibre/ml d'air.
- Pour les usines européennes, 491 prélèvements concernent la production de laine de verre et 587 la production de laine de roche. Comme mentionné précédemment les résultats rapportés dans le tableau 2-5 sont ceux réévalués par Cherrie *et al.* (1986).

D'après Cherrie et Dodgson (1986), les concentrations en fibres dans l'air ont été relativement stables depuis l'introduction des techniques de production modernes, et les mesures peuvent être considérées comme représentatives pour l'ensemble de la phase technologique tardive (actuelle) (voir p. 72). Ils notent une faible baisse des concentrations moyennes en 1986 par rapport

Tableau 2-3 Concentrations en FVS (fibres/ml d'air) dans les industries de production, gamme de concentrations moyennes. Résumé des études présentées dans le document ICPS 1988

Pays	Nombre d'unités de production	Nombre d'échantillons	Type d'échantillons	Méthode analytique	Filaments continus	Laines d'isolation	Fibres céramiques + fibres à usages spéciaux	Référence
États-Unis	15	650		MOCP	0,07-0,37	0,11-0,16	0,38	Konzen (1976)
États-Unis	16	1 500	Individuel (8 H)	MOCP + MET	< 0,003-0,005	0,2-2	1-5	Corn & Sansone (1974) ; Corn <i>et al.</i> (1976) ; Esmen <i>et al.</i> (1978, 1979a et b) ; Corn (1979) ; Esmen (1984)
Grande-Bretagne	25	950	Individuel + stationnaire (> 4 H)	MOCP	< 0,2	0,12-0,89	0,8-3,7	HSC (1979) ; Head & Wagg (1980)
États-Unis	7	200	Individuel (8 H)	MOCP + MET	0,017-0,062	0,03-0,72	0,05-6,77	Hammad & Esmen (1984)
États-Unis	11	> 300	Individuel + stationnaire	MOCP + ME		0,04-0,2	0,8-21,9	Dement (1975)
Allemagne	NS	NS		MOCP + MEB		0,1-0,5		Reidiger (1984)
Pologne	4	NS	Stationnaire	MOCP	0,1-0,46	0,1-0,6		Induski <i>et al.</i> (1984)
États-Unis	3	430	Individuel (8 H)	MOCP + MET				voir Tableau 2-4
Europe	10	100	Selon méthode de référence OMS	MOCP + MEB	< 0,01			voir Tableau 2-5

NS : non spécifié

MOCP : microscopie optique à contraste de phase

ME : microscopie électronique ; MET : microscopie électronique à transmission ; MEB : microscopie électronique à balayage.

Tableau 2-4 Concentration en FVS (fibres/ml d'air) dans les usines de production aux Etats-Unis. Mesures en microscopie optique à contraste de phase, valeurs pondérées sur 8h, échantillons individuels. D'après Esmen *et al.* (1979) résumé dans le document IARC monograph 43 (1988)

Usine	Type de fibre	Nombre d'échantillons	Concentration moyenne \pm SD	Pourcentage d'échantillons avec moins de	
				0,5 f/ml air	1 f/ml air
Laine de roche et de laitier					
2	Laitier	55	0,11 \pm 0,12	96,4	100
5	Laitier	60	0,02 \pm 0,02	100	100
7	Roche	63	0,34 \pm 0,35	81	92,1
11	Laitier	66	0,05 \pm 0,05	100	100
13	Roche + laitier	72	0,10 \pm 0,10	97,5	100
Laine et filaments continus de verre					
1	Laine et filaments continus	97	0,01 \pm 0,25	98,0	98,0
3	Laine	70	0,04 \pm 0,10	97,2	100
4	Laine et mixte	90	0,04 \pm 0,08	100	100
6	Laine, filaments continus et mixte	111	0,01 \pm 0,03	100	100
8	Laine	105	0,02 \pm 0,02	100	100
9	Laine	89	0,02 \pm 0,01	100	100
10	Filaments continus	97	0,002 \pm 0,003	100	100
12	Laine, filaments continus et mixte	225	0,01 \pm 0,02	100	100
14	Filaments continus	84	0,04 \pm 0,03	98,8	100
15	Laine	79	0,78 \pm 2,1	69,3	81,3
16	Laine	90	0,04 \pm 0,12	98,9	100

aux mesures de 1977-1980, mais l'amplitude de cette modification est faible ($< 0,01$ - $0,05$ f/ml vs $0,02$ - $0,10$ f/ml pour la production de laine de verre et $0,02$ - $0,10$ f/ml vs $0,05$ - $0,14$ f/ml pour la production de laine de roche).

Esmen (1982) montre qu'il existe une bonne corrélation entre le diamètre nominal des fibres produites et la concentration en fibres dans l'air. Les fibres les plus fines conduisent aux concentrations les plus élevées.

Les résultats d'une série d'études ponctuelles ou plus récentes, classés par type de fibres, sont résumés dans les paragraphes suivants.

Filaments continus de verre Lors de mesures réalisées par MOCP sur des échantillons individuels prélevés dans une usine de production suédoise, Krantz (1988) ne détecte aucune fibre.

Tableau 2-5 Concentration en FVS (fibres/ml d'air) dans les usines de production de laines d'isolation en Europe. Mesures en microscopie optique à contraste de phase, valeurs pondérées sur 8h, échantillons individuels. Valeurs réévaluées par Cherrie *et al.* (1986) à partir des mesures pour la période 1977-1980 publiées par Ottery *et al.* (1984). Adapté de IARC monograph 43 (1988)

Usine	Nombre d'échantillons	Concentration moyenne	Étendue
Laine de verre			
2	80	0,02	< 0,01-0,21
6	86	0,03	< 0,01-0,17
7	139	0,2	0,01-4,02
10	186	0,05	< 0,01-1,39
Laine de roche			
1	112	0,14	0,01-0,37
3	65	0,13	0,03-0,41
4	103	0,06	0,01-0,33
5	64	0,05	0,01-0,15
8	66	0,08	0,01-0,36
9	177	0,15	< 0,01-1,37

Davies et Cherrie (1992) ont mesuré les concentrations en fibres sur des échantillons d'ambiance (statiques) dans une usine de production en Grande-Bretagne. La concentration en fibre respirables est de < 0,001 à 0,01 f/ml air pour 11 échantillons examinés par MOCP et de < 0,001 à 0,017 f/ml air pour 26 échantillons examinés en MEB. La concentration en fibres totales déterminé en MEB va de < 0,001 à 0,069 f/ml air. L'analyse chimique en spectrométrie de rayons X en dispersion d'énergie montre que la plupart des fibres détectées en MEB n'ont pas une composition compatible avec celle des filaments continus. Dans cette étude, la concentration la plus élevée en fibres respirables est observée dans une zone en cours de maintenance.

Laines d'isolation Dans l'étude de Krantz (1988), 1 350 échantillons individuels prélevés pendant 2 à 8 heures sur 500 sites dans 10 usines suédoises ont été examinés par MOCP. Sept des usines produisent des laines d'isolation (verre ou roche). Les concentrations moyennes sont de 0,2 f/ml (étendue : 0,01-2,6 f/ml) pour la laine de roche et 0,18 f/ml (étendue : 0,01-1,8 f/ml) pour la laine de verre.

Kauffer *et al.* (1987) ont examiné par MOCP 50 échantillons individuels prélevés dans deux usines de production de laine de verre françaises. La concentration moyenne est de 0,06 f/ml (étendue : 0,01-0,12 f/ml) pour les ouvriers de production et 0,11 f/ml (étendue : 0,02-2,0 f/ml) pour les ouvriers

de finition et de transformation de l'usine A. Pour l'usine B, ces concentrations sont respectivement de 0,13 f/ml (étendue : 0,05-0,27 f/ml) et 0,18 f/ml (étendue : 0,07-0,29 f/ml).

Fibres céramiques réfractaires Kauffer *et al.* (1990) ont examiné par MOCP 9 échantillons individuels prélevés dans une usine de production de fibres céramiques réfractaires française. La concentration moyenne en fibres est de 0,76 f/ml (étendue : 0,24-1,75 f/ml).

Au Japon, Hori *et al.* (1993) ont mesuré par MOCP (méthode NIOSH, prélèvements de 3 à 6 heures) des concentrations de 0,06 à 0,86 f/ml sur 20 échantillons d'ambiance (statiques) et de 0,09 à 3,69 f/ml sur 10 échantillons individuels. Le diamètre médian des fibres dans l'air était de 0,86 à 1,16 μm et leur longueur médiane de 12,5 à 14,7 μm . Dans cette étude, les concentrations mesurées sur les échantillons personnels sont généralement plus élevées que celles mesurées sur les échantillons stationnaires.

Burge *et al.* (1995) ont mesuré la concentration en fibres respirables par MOCP sur des échantillons individuels (342) prélevés sur l'ensemble de la journée de travail dans 2 usines en Grande-Bretagne, 4 en France et 1 en Allemagne. La production a débuté entre 1965 et 1977. Les concentrations moyennes vont de 0,2 à 0,88 f/ml air pour les ouvriers de production, de 0,49 à 1,36 f/ml pour les ouvriers affectés à la transformation en produits finis (blocs, modules, cordes...) et sont inférieures à 0,5 f/ml pour les ouvriers affectés à d'autres tâches. La concentration maximum rapportée sur la figure publiée dans cette étude est de 3,5 f/ml. Trethowan *et al.* (1995) rapporte que 1,8 % des ouvriers de ces mêmes usines sont exposés à des concentrations supérieures ou égales à 1 f/ml.

Pour les États-Unis, Rice *et al.* (1997) rapportent des concentrations pondérées sur 8 heures dans 7 usines de production et/ou de transformation de fibres céramiques réfractaires. Ils estiment que les concentrations actuelles sont comprises entre des valeurs inférieures à la limite de détection et 0,66 f/ml. Les concentrations pondérées sur 8 heures, mesurées par Hall *et al.* (1997) dans 5 usines (504 échantillons individuels, MOCP méthode NIOSH « B »), sont inférieures à 0,1 f/ml pour 54,6 % des échantillons, comprises entre 0,1 et 0,49 f/ml pour 34,5 % des échantillons et supérieures ou égales à 0,5 f/ml pour 10,9 % des échantillons. Ces auteurs ne notent pas d'influence de la pause de travail sur la concentration en fibres dans l'air.

Fibres à usage spéciaux Krantz (1988) rapporte une concentration moyenne de 1,4 f/ml (étendue : 0,45-1,9 f/ml) dans une usine de production de fibre de roche à usage spécial (Inorphil), et de 0,47 f/ml (étendue : 0,08-2,4 f/ml) dans une usine de production de fibre de verre à usage spécial (protège-tympan). Dans les deux cas, la production est réalisée sans liant ni agent supprimeur de poussières.

Données historiques et reconstitution

En l'absence de mesures des concentrations en fibres dans l'air des unités de production des FVS pour les périodes anciennes (avant 1970), il faut se baser sur des extrapolations prenant en compte les facteurs susceptibles de modifier ces concentrations ou sur des résultats de mesures réalisées lors de simulations des conditions de production ayant prévalu dans le passé. Ces données ont été développées en vue d'une utilisation dans les études épidémiologiques sur la cohorte européenne d'ouvriers de production de FVS.

Facteurs influençant la concentration en fibres dans l'air Cherrie et Dodgson (1986) ont résumé les facteurs ayant une influence sur la concentration en fibres dans l'air lors de la production des FVS. Ils reconnaissent :

- le diamètre des fibres dans le produit,
- le contenu en huile (agent supprimeur de poussières) et en liant du produit,
- le type de procédé de production (continu ou discontinu),
- la taille du bâtiment,
- le taux de production,
- la ventilation,
- le nettoyage des lieux de travail,
- le type de procédé de finition (*secondary production process*).

Ohberg (1987) prend également en considération l'automatisation des lignes de production et la diversification des produits finis fabriqués dans une même unité, cette diversification étant source de manipulations supplémentaires. Pour cet auteur, les principaux facteurs conduisant à une augmentation des concentrations en fibres dans l'air sont le taux de production et le contenu en fibres fines du produit, le principal facteur de réduction des concentrations étant l'utilisation d'agents supprimeurs de poussières (huile).

Phases technologiques de l'industrie de production des laines de verre et de rochellaitier L'évolution des techniques de production dans les différentes usines ont entraîné des modifications importantes dans le diamètre des fibres produites (tendance générale à une réduction du diamètre nominal) et dans les concentrations en fibres dans l'air. Afin de tenir compte de ces modifications dans les études épidémiologiques, l'activité des sites de production a été divisée en deux ou trois phases technologiques distinctes. La phase technologique ancienne est caractérisée par l'utilisation de méthodes de production discontinues (par lots) et par l'absence d'agents supprimeurs de poussières. Dans la phase technologique récente (actuelle), la production se fait en continu avec addition d'agents anti-poussières. Certaines usines sont passées par une phase intermédiaire au cours de laquelle on a utilisé simultanément un mélange des différents types de technique de production. Comme les notions de phases technologiques anciennes et récentes sont basées sur des différences de méthodes de fabrication, la date de passage de l'une à l'autre est différente pour chaque usine de production.

Dans les usines de production de laine d'isolation incluses dans la cohorte européenne, le passage à la phase technologique actuelle se fait entre 1951 et 1969. Suivant les usines, les conditions de la phase technologique ancienne ont prévalu jusque 1940 à 1961. Le tableau 2-6 reprend le détail de ces dates.

Simulations des conditions de production antérieures Dans une expérience re-créant de façon réaliste les conditions de production existant dans l'industrie de production de la laine de roche pendant les années 1940, Cherrie *et al.* (1987) ont testé l'influence de l'utilisation d'huile comme agent supprimeur de poussières sur les concentrations en fibres. Suivant les situations, la concentration en fibres est réduite d'un facteur 3 à 9. On ne note pas de différence importante de diamètre ou de longueur pour les fibres produites avec ou sans huile. Les résultats sont résumés au tableau 2-7.

Modélisation des expositions anciennes En l'absence de données concernant les concentrations en fibres dans l'air des usines de production de FVS pour la période s'étalant du début de la production des FVS au début des années 1970, il s'est avéré nécessaire de développer des procédures permettant d'obtenir des estimations fiables.

Dodgson *et al.* (1987) ont utilisé un modèle mathématique pour retracer l'évolution de ces concentrations pour chaque usine de production de laine de

Tableau 2-6 Dates critiques pour la subdivision de l'historique de la production des laines minérales d'isolation dans les usines étudiées dans la cohorte européenne. D'après Cherrie & Dodgson (1986) ; Simonato *et al.* (1986)

Code usine	Pays	Début de la production	Avant cette date pas d'agents supprimeurs de poussières et/ou production discontinu	Date de passage aux conditions de production actuelles
Laine de roche ou de laitier				
01	Danemark	1937	1940	1953
03	Norvège	1950	1954	1956
04	Norvège	1940	1946	1955
05	Norvège	1948		1961
08	Suède	1943	1950	1956
09	Suède	1938	1945	1951
12	Allemagne	1941		
Laine de verre				
02	Finlande	1941	1959	1959
06	Norvège	1935	1960	1969
07	Suède	1933	1961	1961
10	Grande Bretagne	1943	1945	1968
14	Italie	1946	1961	1961

Tableau 2-7 Concentrations en fibres mesurées lors d'une simulation des conditions de production anciennes (≈ 1940) de laine de roche/laitier. Mesures par MOCP, concentrations pondérées sur 8 h, moyennes (étendue), en fibres/ml. D'après Cherrie *et al.* (1987)

	Avec huile	Sans huile	Rapport
Production			
Production des fibres	1,8 (1,5-2,1)	6,5 (5,9-7,2)	3,6
Découpe	1,1 (0,9-1,2)	3,5 (3,3-3,8)	3,2
Travail intensif avec de la laine en vrac			
Fabrication de rouleaux	1,2 (1,0-1,5)	11 (10-12)	9,2
Fabrication de blocs	1,9 (1,8-2,1)	13 (11-16)	6,8

verre de roche et de laitier incluses dans l'étude épidémiologique européenne en tenant compte de l'historique du développement technologique de ces usines. Ils estiment que l'utilisation d'agents supprimeurs de poussières a permis de réduire les concentrations en fibres par un facteur 10, alors que la réduction du diamètre nominal moyen des fibres produites de 30 à 3 µm a engendré un effet inverse du même ordre de grandeur. Le modèle prend en compte des facteurs de pondération pour la ventilation, le taux de production, l'utilisation d'agents supprimeurs de poussières, le diamètre des fibres produites et les procédés de production discontinus. Le modèle prédit des concentrations moyennes de 1 à 2 f/ml air pendant la phase technologique ancienne de la production de laine de roche/laitier. Des concentrations de 10 f/ml air auraient pu être atteintes pour les postes de travail les plus empoussiérés. Le modèle prédit des concentrations substantiellement moins élevées pour la production de laine de verre pendant la même période. Elles sont probablement du même ordre de grandeur que celles observées actuellement (Tableau 2-8). Une révision des données de ce modèle par Krantz *et al.* (1991) aboutit à une réduction des concentrations moyennes estimées pour les usines de production de laine de roche/laitier en phase technologique ancienne (0,2-1,1 f/ml air). Cette réduction est essentiellement due à une réduction de 8 à 5 pour le facteur de pondération attribué à l'utilisation de supprimeurs de poussières.

Plato *et al.* (1995) comparent deux méthodes d'évaluation des expositions cumulées durant la période 1938-1990 dans deux usines de production de laine de roche et de laine de laitier suédoises. Le modèle I est basé sur des moyennes par usines ; le modèle II incorpore des facteurs de pondération complémentaires basés sur les postes de travail. Ils concluent à une meilleure validité du modèle II et estiment que la durée d'emploi avant 1950 contribue pour un large part à l'exposition cumulée des ouvriers exposés dans ces usines.

Tableau 2-8 Synthèse des concentrations en fibres dans l'air estimées dans les usines de production de laines de roche/laitier et de laine de verre incluses dans l'étude de cohorte européenne en fonction des différentes phases technologiques. Concentrations pondérées sur le temps (TWA 8 h), en fibres /ml. D'après Dodgson *et al.* (1987)

Phase technologique	Laine de roche/laitier		Laine de verre	
	borne inférieure minimum-maximum	borne supérieure minimum-maximum	borne inférieure minimum-maximum	borne supérieure minimum-maximum
Précoce	0,05-0,46	0,21-1,92	0,01-0,01	0,02-0,11
Intermédiaire	0,06-0,25	0,15-0,69	0,01	0,38
Actuelle	0,05-0,09	0,09-0,13	0,02-0,04	0,03-0,07

Utilisateurs

Les utilisations des filaments continus de verre, des fibres céramiques et des fibres superfines codifiées dans le cadre d'élaboration d'une matrice emploi-exposition aux fibres minérales synthétiques pour l'analyse regroupée d'enquêtes sur les cancers naso-sinusiens sont reprises au tableau 2-9. Les données concernant l'exposition de divers groupes d'utilisateurs de FVS sont synthétisées dans le tableau 2-10. Le tableau 2-11 reprend les niveaux d'exposition mesurés lors de l'utilisation des fibres céramiques.

Plusieurs remarques sont à faire à propos de l'exposition des utilisateurs aux FVS.

- Le temps réellement passé en contact avec l'atmosphère « polluée » par des FVS ne représente qu'une fraction du temps total de travail. Cette fraction est très variable en fonction du métier et du chantier (voir p. 66).

Tableau 2-9 A Objets à base de laines minérales

Fibres en vrac	
Isolations thermiques industrielles	Fours Chaudières Appareils électroménagers
Isolations thermiques pour les bâtiments	Rouleaux, coquilles, panneaux, matelas
Garnitures de gaines d'aération	
Protections contre l'incendie	Valves, clapets, portes coupe-feu
Flocage	
Cloisons, dalles de plafonds	
Tresses	
Milieu de culture en horticulture	

Tableau 2-9 B Opérations pouvant occasionner une exposition aux laines minérales (LM)

Production de LM Interventions sur flochage	Projection Enlèvement Travail au voisinage de flochage
Interventions sur rouleaux, matelas, coquilles, panneaux	Pose Dépose Découpe à la main Découpe avec un outil mécanique Perçage
Interventions sur calorifuge industriel	Fours industriels Tuyauterie Étuves et autoclaves Chaudières Turbines Industrie nucléaire Installations de distillation Isolation d'appareils électriques Matériel frigorifique
Manipulation de LM en vrac	Soufflage Pose
Utilisation de laines minérales en horticulture	
Travaux de nettoyage	Balayage Nettoyage à l'aspirateur
Démolition	
Manutention, transport, distribution, stockage	
Travail au voisinage d'un poste polluant	

- Le travail en espace confiné sans ventilation peut mener à des concentrations en fibres dans l'air plus importantes que le travail dans des zones étendues avec renouvellement d'air. La remise en suspension répétée de poussières et de fibres dans des espaces mal ventilés entraîne un accroissement de la concentration en fibres dans l'air (Head & Wagg 1980 ; Jullier *et al.* 1993 ; Strubel & Faul 1994). Esmen et Erdal (1990) rapportent que les concentrations en fibres dans les espaces confinés ou mal ventilés sont un ordre de grandeur plus élevées que celles observées dans l'industrie de production.

- Il n'existe à notre connaissance qu'une seule étude abordant de façon ponctuelle le problème du retrait, de la démolition ou de l'intervention sur isolations en FVS (laines de verre ou de roche) dans les bâtiments publics ou privés (Schneider 1979) (Tableau 2-10/C).

- Lors du retrait de produits en place ayant subi un vieillissement thermique (incendie, isolation de conduites chaudes, isolation de fours), il y a lieu de prendre en compte les modifications de structure des produits engendrées par l'exposition à la chaleur.

Les fibres de verre ramollissent aux alentours de 650-700 °C et fondent au-dessus de 850 °C. Elles ne recristallisent pas à haute température. Les fibres

Tableau 2-9 C Fibres de céramique : applications en dehors de l'industrie productrice

Fibres en vrac	Utilisation en bourrage et remplissage hautes températures Joints d'expansion, joints d'étanchéité de fours, isolation de conduits de cheminées métalliques, isolation de blindage de fours et d'enceintes thermiques, isolation de structures compliquées.
Fibre technique	Additifs pour peintures, renforcements, bourrages
Nappes	Garnissage de fours industriels Refroidissement contrôlé de pièces de fonderie Recuit de soudure sur site Joints d'étanchéité de fours Support de catalyse Boucliers thermiques et phoniques sur automobiles Isolation électrique et phonique haute température Isolation dans l'industrie nucléaire Protection contre l'incendie dans le bâtiment Isolations d'appareils électroménagers Carneaux de fumée en raffinerie Chenaux de coulée de métaux non-ferreux Rideaux de fours Écrans thermiques et vêtements d'intervention Pare-vapeurs Isolation de cheminées domestiques
Feutres et papiers	Garnissage de chambres de combustion de chaudières Joints de dilatation Calorifugeage de poche de fonderie Isolation de pots d'échappement
Panneaux rigides	Isolations de portes de chaudières domestiques ou industrielles
Modules à coller	Réfection et isolation de maçonnerie réfractaire Garnissage de fours industriels
Textile	Isolation de tuyauterie
Produits non façonnés	Béton : garnissage de poches de coulée de fonderie Mastic : maçonnerie Colles et enduits

Tableau 2-9 D Objets à base de filaments continus

Matériaux composites (résines)	Bâtis d'appareils électriques et électroniques Pièces pour équipements de transport (aéronautique, véhicules automobiles, bateaux, chemins de fer) Pièces pour le bâtiment
Matériaux de construction	Ciment Matériaux de couverture (tissus et papier)
Tissus	Circuits imprimés Isolations de câbles électriques Prothèses orthopédiques Cordes Renforcements de pneus Rideaux de protection thermique
Filtres	

Tableau 2-9 E Objets à base de fibres super fines

Séparateurs dans des batteries
Filtres (Filtration d'air - Filtration de liquides)
Isolations thermiques et phoniques (aéronautique)
Isolations de chambres de combustion, de lingotières
Isolation cryogénique
Produits de bouchage (fourneaux de fonderie)

Tableau 2-9 F Opérations pouvant occasionner une exposition aux fibres super fines

Productions de produits à base de fibres super fines
Interventions sur des isolations thermiques et phoniques
Interventions sur lingotières
Interventions sur séparateurs de batteries
Interventions sur filtres
Manutention et distribution
Nettoyage
Travail au voisinage de postes polluants
Utilisation de produits de bouchage

de roche et de laitier vont se dévitrifier au-dessus de 850 °C. Il va se former de la pseudo-wollastonite ($\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$) et de l'anorthite ($\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2$), mais pas de cristobalite (SiO_2 : forme quadratique de la silice amorphe). D'un point de vue structural, elles sont stables jusqu'à 1 225-1 360 °C. La température d'un foyer d'incendie peut atteindre 925 °C après une heure et 1 030 °C après 2 heures (TIMA 1991).

Notons par ailleurs que l'exposition à des températures élevées va aboutir à la dégradation des liants et des agents supprimeurs de poussières. Les concentrations moyennes en fibres dans l'air observées par ces auteurs lors du démantèlement de calorifuges en FVS de tuyaux en chimie industrielles sont plus élevées que lors de la pose des isolants ($0,32 \pm 0,22$ f/ml vs $0,10 \pm 0,10$ f/ml) (Jullier *et al.* 1993).

Les fibres réfractaires à base de kaolin ou de mélange silice-alumine 50/50 se dévitrifient au-dessus de 1 000 °C. Il y a formation de mullite ($3\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2$) et de cristobalite (SiO_2 quadratique). Dyson *et al.* (1997) montrent que la vitesse de dévitrification augmente avec la température « de service » de l'isolant. La dévitrification est importante dans les dix premiers centimètres à partir de la surface chaude des fours. Strubbel et Faul (1994) associent les concentrations élevées en fibres (jusqu'à 23 f/ml air) observées

Tableau 2-10 A Utilisation de laines minérales (LM) ou de fibres de verre (FV) en vrac (espace confiné)

Référence	Matériaux et tâches	Niveau (f/ml) en MOCP	Nombre de prélèvements	Commentaire
Fowler <i>et al.</i> 1971	Calorifugeurs	0,5-8 ; moyenne 5,0		
Head et Wagg 1980	LM en vrac	0,54-20,9 ; moyenne 8,19	6	
Esmen <i>et al.</i> 1982	Soufflage de fibres de verre sous les combles	0,19-4,8 ; moyenne 2,40	16	Fibres respirables : 44 %
	Soufflage de laines minérales sous les combles	0,44-20 ; moyenne 5,3	23	Fibres respirables : 48 %
	Exposition pondérée sur 8 h			Fibres respirables :
	- fibres minérales	0,78		0,70 f/ml (MOCP + ME) sur 46 j
	- laines minérales	2,4		2,0 f/ml (MOCP + ME) sur 31 j
Corn <i>et al.</i> 1990 (Rapport TIMA)	FV en vrac avec liant			
	- chargeur	0,06-0,69 ; moyenne 0,19	24	
	- installateur	0,18-1,20 ; moyenne 0,53	26	
	FV en vrac sans liant			
	- chargeur	0,06-9,36 moyenne 1,82	11	
	- installateur	1,36-18,4 ; moyenne 7,40	20	
LM en vrac sans liant	- chargeur	0,07-0,53 ; moyenne 0,27	9	
	- installateur	0,32-1,69 ; moyenne 0,90	7	
Jacob <i>et al.</i> 1992	Soufflage de FV avec liant	1,03-2,1 pic 6	131	Fibres respirables : 0,30-0,80 Durée des prélèvements : 20 min
Lees <i>et al.</i> 1993	LM ou FV en vrac sans liant	1,94-7,67	31	Durée des prélèvements : 47-72 min
	FV en vrac avec liant	0,55	29	
Kauffer <i>et al.</i> 1993	Manipulation et soufflage de LM en vrac	2,3-3,71 ; moyenne 2,79	np	Il s'agit de fibres respirables
Jaffrey <i>et al.</i> 1990	LM en vrac			Fibres respirables > 66 %
	- pose	0,43 (MET)	np	Durée des prélèvements : environ 1 h
	- soufflage	0,5-0,7 (MET)		Durée des prélèvements : 10-30 min

np : non précisé.

Tableau 2-10 B Utilisation de matelas de laines minérales ou fibres de verre (espace confiné)

Référence	Matériaux et tâches	Niveau (f/ml)	Nombre de prélèvements	Commentaire
Head & Wagg 1980	Pose de couvertures de LV sous les combles	0,38-1,02 ; max 1,76	12	MOCP Il s'agit de fibres respirables
Esmen <i>et al.</i> 1982	Opérations sur des matelas de LM dans l'industrie aéronautique	0,02-0,56	51	MOCP Proportion de fibres respirables : 93 %-99 %
Marconi <i>et al.</i> 1987	Calorifugeage de paquebots (matelas de laine de roche)	0,009-0,410 moyenne : 0,130	14	Proportion de fibres respirables : 66 %
Corn <i>et al.</i> 1990 (Rapport TIMA)	Matelas de LM	0,34-0,40 moyenne : 0,37	2	MOCP (combles)
	Matelas de FV	0,04-0,34 moyenne : 0,15	23	Il s'agit de fibres respirables
Jaffrey <i>et al.</i> 1990	Matelas de laine de roche	0,08-0,23	6	(combles)
	Matelas de laine verre	0,18-1,76	5	MET
Jacob <i>et al.</i> 1992	Matelas de FV	moyenne : 0,22 95 ^e percentile : 0,56	142	20 % sont des fibres de verre respirables
Kauffer <i>et al.</i> 1993	Pose découpe de produit avec liant	0,08-1,49 moyenne : 0,39	14	Prélèvements par des laboratoires des caisses régionales d'Assurance Maladie
Lees <i>et al.</i> 1993	Poseur de matelas de FV	0,02-0,41 moyenne : 0,23	24	MOCP (sous les combles) Il s'agit de fibres respirables
	Poseur de matelas de LM	0,07-0,39 moyenne 0,17	8	
Plato <i>et al.</i> 1995	Calorifugeurs dans la production de préfabriqués	< 0,1 f/ml actuellement 0,18 dans les années 1970	58	MOCP Il s'agit de fibres respirables

Tableau 2-10 C Autres expositions. Utilisation de produits prêts à l'emploi

Référence	Matériaux et tâches	Niveau (f/ml)	Nombre de prélèvements	Commentaire
Head & Wagg 1980	Isolation de pots d'échappement de moteurs dans l'industrie	0,07-0,10	15	MOCP (sous les combles) Il s'agit de fibres respirables
Esmen <i>et al.</i> 1982	Pose de plafonds acoustiques	0,0018-0,028 moyenne : 0,01	12	MOCP Fibres respirables : 55 %
	Fabrication des gaines à partir de panneaux rigides et pose	0,03-0,05	13	Fibres respirables : 71 %-82 %
	Isolation de conduits et tuyaux	0,03-0,05	50	Fibres respirables : 71 %-82 %
Kauffer <i>et al.</i> 1993	Isolation de conteneurs (bobinage de bourrelet de FV)	0,58-1,88 ; moyenne : 0,97	np	Prélèvements par des laboratoires de contrôle des caisses régionales d'Assurance Maladie.
	Isolation de tuyaux	0,09	np	
Plato <i>et al.</i> 1995	Calorifugeurs dans la production de pavillons préfabriqués	< 0,1 f/ml	58	MOCP Comptage des fibres respirables Travail dans des ateliers bien ventilés
Kauffer <i>et al.</i> 1993	Flocage par voie humide	0,16-0,43 ; moyenne 0,24	8	
Schneider <i>et al.</i> 1979	Enlèvement de calorifuge sous forme de matelas, posé en 1951	4-25 ; moyenne 9	np	MOCP

Tableau 2-11 Exposition des utilisateurs de fibres céramiques

Référence	Matériaux et tâches	Nb échant.	Niveau (f/ml)	Commentaire
Isolations de fours industriels				
Strübel & Faul 1994	Assemblage d'isolations de fours (assemblage, déballage, découpe, bourrage de joints)	19	médiane 1,04 étendue 0,38-2,45	méthode non précisée 25,8 à 51,5 % de fibres de diamètre inférieur à 1 µm
	Autres travaux (mise en forme sous vide, sciage et découpe <i>reworking</i>)	14	médiane 1,0 étendue 0,14-7,02	18,2 à 57,6 % de fibres de diamètre inférieur à 1 µm
	Réparation et démolition de fours en place depuis 2 ans	15	médiane 1,0 étendue 0,14-7,02	18,6 à 60,9 % de fibres de diamètre inférieur à 1 µm
Interventions sur fours industriels				
Head & Wagg 1980	Installation de calorifuge de fours pour ouvrages en céramique	18	1,03-2,58 0,39-5,70	moyennes de séries de prélèvements valeurs extrêmes
Friar & Philips (HSE 1989)	Construction de fours pour ouvrages en céramique	1	1,75	
	Remplacement de panneaux de garniture de four	1	1,2	
Cheng <i>et al.</i> 1992	Travaux de réparation de fours (chimie et pétrochimie)	114	0,02-1,3 pics à 17 f/ml	moyenne de séries de prélèvements
Utilisation de nappes en céramique				
Corn <i>et al.</i> 1992	Utilisation de nappes lors de la coulée du métal	20	0,86 (moyenne)	
Friar & Philips (HSE 1989)	Manipulation de nappes	1	1,0	
	Travaux de calorifugeage avec des nappes	1	1,0	
Soudure et oxycoupage				
Cheng <i>et al.</i> 1992	Soudure et oxycoupage lors de réfection de fours industriels	11	0,39 (moyenne) 0,003-17	 valeurs extrêmes
	Utilisation de couvertures en céramique lors de la soudure	1	0,8	

Tableau 2-11 Exposition des utilisateurs de fibres céramiques (suite)

Référence	Matériaux et tâches	Nb échant.	Niveau (f/ml)	Commentaire
Manipulation de panneaux				
Corn <i>et al.</i> 1990	Poseur de panneaux	11	2,82 (moyenne)	
Friar & Philips (HSE 1989)	Usinage de panneaux en céramique	1	0,6	
	Manipulations sans usinage de panneaux		0,1	
Maxim <i>et al.</i> 1997	Fabrication de pièces à partir de panneaux en céramique		niveau moyen sur 8 h en 1990 : 7,3 en 1996 : 0,63	
Mise en place de flocage				
Corn <i>et al.</i> 1990	Préparateur	1	1,5	
Friar & Philips (HSE 1989)	Applicateur	1	7,75	
Autres expositions				
Head & Wagg 1980	Confection de calorifuge au niveau de souches de cheminées	9	moyenne 0,44 0,09-0,87	
Maxim <i>et al.</i> 1997	Confection de souches de cheminées		niveau moyen sur 8 h en 1990 : 0,43-1,8 en 1996 : 0,17-0,43	
Head & Wagg 1980	Finition de produits coulés en céramique	2	moyenne 0,65 0,62-0,67	
	Installation de silencieux sur des moteurs industriels	3	moyenne 1,07 0,57-1,72	
Maxim <i>et al.</i> 1997	Montage de pièces en céramique (1990-1996)	418	0,16 0,005-2,2	moyenne géométrique valeurs extrêmes
	Retrait de matériaux en céramique (1990-1996)	108	0,80 0,027-5,4	moyenne géométrique valeurs extrêmes
	Installation de matériaux en céramique (1990-1996)	288	0,20 0,003-2,5	moyenne géométrique valeurs extrêmes
	Fabrication de filtres d'airbags pour automobiles		en 1990 : 0,57-1,6 en 1996 : 0,02-0,79	
	Finition de pièces électriques		en 1990 : 1,3 en 1996 : 0,59	
	Fabrication de pièces pour chauffage électrique		en 1990 : 0,14-0,41 en 1996 : 0,03-0,14	
	Production de pièce en céramique par la méthode du vide (<i>vacuum forming</i>)		en 1990 : 0,13-1,5 en 1996 : 0,07-0,32	

lors du démantèlement d'isolations de fours à base de fibres céramiques à une augmentation de la friabilité des fibres par suite de leur recristallisation. L'ensemble des poussières récoltées par filtrage d'air lors de ces activités contiennent jusqu'à 20 % de cristobalite (Gantner 1986).

Remarque Du point de vue de l'hygiène du travail, il y a donc lieu de considérer les produits ayant subi un vieillissement thermique, que ce soit dans des circonstances d'utilisations normales ou dans des circonstances accidentelles, de façon différente des produits neufs.

En conclusion :

- l'utilisation de **filaments continus** de verre conduit à des concentrations généralement inférieures à 0,1 f/ml ;
- lors de travaux de calorifugeage avec des **laines d'isolation** en vrac dans un espace confiné, des niveaux d'exposition supérieurs à 1 f/ml peuvent être observés ;
- lors de l'utilisation de matelas de **laines d'isolation**, les niveaux d'exposition sont généralement inférieurs à 0,5 f/ml ;
- pour l'utilisation de **laines d'isolation** sous forme de produits rigides et prêts à l'emploi, les concentrations sont généralement inférieures à 0,1 f/ml ;
- on ne dispose pas de données suffisantes sur les niveaux d'exposition lors du retrait, de la démolition ou de l'intervention sur des **laines d'isolation** ;
- dans les situations comportant une agression de matériaux à base de **fibres céramiques**, on observe souvent des concentrations supérieures à 1 f/ml ;
- lors de l'utilisation de nappes en **fibres céramiques** la concentration en fibres est de l'ordre de 1 f/ml ;
- pour de nombreuses situations il n'existe pas de données concernant l'exposition lors de l'utilisation de **fibres céramiques** (automobile, bâtiment, électroménager, industrie nucléaire) ;
- on dispose de très peu de données concernant les utilisations de **fibres super fines** (1 seule référence). Les données disponibles montrent souvent des concentrations supérieures à 1 f/ml.

En prenant en compte l'ensemble des données actuellement disponibles, on peut raisonnablement estimer qu'une partie des utilisateurs de fibres minérales artificielles, c'est-à-dire les travailleurs effectuant des tâches d'intervention active sur des matériaux contenant des fibres de substitution (ces derniers sont par ailleurs exposés simultanément, ou l'ont été fréquemment dans le passé, à des fibres d'amiante), est actuellement soumise à des concentrations comparables à celles ayant prévalu dans l'industrie pendant les périodes de production anciennes et intermédiaires.

Population générale et environnement

Les données disponibles sur les niveaux de pollution par les fibres synthétiques encourus par la population générale sont fragmentaires et peu abondantes. Elles portent sur l'intérieur et l'extérieur des bâtiments publics et privés, l'environnement urbain et rural et sur les zones proches des usines de production. Notons que pour toutes les mesures réalisées par microscopie optique, on ne possède pas de certitude sur l'identification des fibres.

Bâtiments publics

Schneider *et al.* (1990) ont mesuré les concentrations en fibres dans l'air de 93 locaux de bâtiments publics avec des panneaux de plafond contenant des FVS intacts et 12 locaux de référence. Les mesures sont réalisées par MOCP et MOLP sur des échantillons statiques. La concentration moyenne en fibres respirables pour l'ensemble des locaux est de $0,000082 \pm 0,000195$ f/ml (étendue : $0-0,001660$ f/ml). Il n'y a pas de FVS respirables dans l'air de 34 des 93 locaux exposés.

Thriene *et al.* (1996) ont mesuré les concentrations en fibres dans un bâtiment administratif dans lequel des panneaux de plafonds acoustiques à base de FVS étaient installés. Ces mesures faisaient suite à des plaintes des employés, essentiellement pour irritation cutanée et oculaire. Les bords des panneaux étaient partiellement endommagés. Les mesures de concentration ont été réalisées sur des échantillons stationnaires par microscopie électronique à balayage suivant la méthode VDI 3492. La concentration en fibres de diamètre $< 3 \mu\text{m}$ est de 0,001 à 0,0035 f/ml et celle en fibres de diamètre $> 3 \mu\text{m}$ de 0,0001 à 0,0002 f/ml. Une expérience de scellement des bords des panneaux ramène les concentrations en fibres dans les locaux à des valeurs proches de zéro.

Bâtiments privés

En ce qui concerne les bâtiments privés, les mesures réalisées pour servir de niveaux de référence et de contrôle avant et après isolation de maisons permettent d'estimer l'exposition des personnes vivant dans ces habitations.

van der Wal *et al.* (1987) ont mesuré les concentrations en fibres dans l'air de maisons d'habitation pendant et après soufflage de FVS dans des murs creux. Les concentrations moyennes mesurées à l'intérieur des maisons par MOCP varient de 0,005 à 0,025 f/ml, avec un pic à 0,065 f/ml pendant soufflage et de 0,001 à 0,01 f/ml le jour suivant.

Jaffrey (1990) a effectué une étude dans 12 habitations (250 échantillons) avant, pendant et après installations d'isolations en FVS (laine de verre et de

roche, en matelas ou soufflée). Les analyses ont été réalisées par microscopie électronique à transmission avec spectromètre de rayons X en dispersion d'énergie (META). Les niveaux de base de la pollution intérieure ont été obtenus 64 à 48 heures avant l'isolation. Les résultats sont inférieurs à 0,002 f/ml (sensibilité analytique) avant et une semaine après l'installation.

Dans une étude similaire, Miller *et al.* (1995) ont mesuré des concentrations en fibres pré-installation s'échelonnant entre 0,002 et 0,011 f/ml par MOCP (méthode NIOSH 7400 A). Les concentrations mesurées 24 h après installation de l'isolation vont de 0,003 à 0,015 f/ml. Toutes les concentrations en FVS mesurées par microscopie électronique à balayage au cours de cette étude sont inférieures à 0,01 f/ml.

Jaffrey *et al.* (1990) ont également mesuré, par microscopie électronique à transmission, les concentrations en fibres lors de chocs répétés (perturbations mineures) ou de manipulations prolongées (perturbations majeures) des isolations de combles en place. Pour les perturbations mineures, aucune fibre n'est détectée dans 6 des 11 échantillons statiques prélevés, la concentration maximale étant de 0,01 f/ml ; les échantillons individuels montrent des valeurs s'échelonnant entre 0,03 et 0,11 f/ml. Lors des perturbations majeures les concentrations relevées s'échelonnent entre < 0,002 et 0,3 f/ml pour les échantillons statiques et < 0,009 à 0,2 f/ml pour les échantillons personnels.

Environnement urbain

Une première étude réalisée en France en 1989 (Gaudichet *et al.* 1989) par microscopie optique en lumière polarisée (MOLP), à l'intérieur (79 échantillons) et à l'extérieur (18 échantillons) de bâtiments publics contenant des matériaux isolants à base de FVS (laine de verre ou laine de roche) sous différentes formes (flocages, panneaux, etc), donne des concentrations pour les fibres de diamètre inférieur à 3 µm variant de non détecté à $6,2 \times 10^{-3}$ f/ml à l'intérieur et de non détecté à 15×10^{-6} f/ml à l'extérieur.

Une deuxième étude a été réalisée par la même équipe avec la même méthode pendant un an à Paris (Martinon *et al.* 1996) en vue d'évaluer le niveau d'empoussièrement extérieur. Sur 116 échantillons, les valeurs rapportées vont de 6×10^{-7} à 17×10^{-7} f/ml (0,0006 à 0,0017 f/l) avec des moyennes de 4×10^{-7} f/ml à 7×10^{-7} f/ml (0,0004 à 0,0007 f/l).

Une étude pilote plus générale a été réalisée au niveau européen (Schneider *et al.* 1996) dans le but de définir l'exposition individuelle aux fibres respirables inorganiques et organiques, durant la vie courante dans trois villes d'Europe. Quatre groupes de 5 personnes ont été choisis : écoliers, retraités, employés de bureaux et chauffeurs de taxis. Les échantillons ont été analysés au microscope électronique à balayage (MEB) suivant la méthode VDI 3492 (VDI 1994). Les concentrations en fibres organiques sont en général supérieures à celles des fibres inorganiques (gypse et amiante étant comptés à part). La

concentration des fibres synthétiques n'excède pas 30 % de celle du groupe des autres fibres inorganiques, quelle que soit leur longueur (longueur minimum mesurée : 2,5 μm), soit environ 0,002 f/ml.

Environnement rural

Switala *et al.* (1994) ont mené une étude pendant les quatre saisons autour d'une usine de laine de verre et en milieu rural. Les fibres sont comptées en MOCP suivant la méthode de référence NIOSH 7400 B. Les concentrations en fibres dans l'air sont faibles dans les deux situations, 90 % des échantillons étant sous la limite de détection de 0,00001 f/ml. Les concentrations maximales retrouvées sont de 0,00014 f/ml autour de l'usine et de 0,00015 f/ml en milieu rural.

Conclusion

Le tableau 2-12 fait la synthèse des niveaux d'exposition qui peuvent être attendus dans les différentes circonstances d'exposition.

Mesures gravimétriques

Conjointement à la mesure de la concentration en fibres dans l'air, des mesures gravimétriques de la concentration pondérale en poussières totales et/ou respirables ont été réalisées dans certaines études sur l'exposition aux fibres artificielles (Head & Wagg 1980 ; Esmen 1978, 1979 ; Hammad & Esmen 1984 ; Ottery *et al.* 1984 ; Schneider 1984 ; Schneider & Breum 1987 ; Lees *et al.* 1993 ; Burge *et al.* 1995). Ces mesures répondent aux réglementations concernant les concentrations en poussières dans l'air.

La détermination des concentrations pondérales étant réalisée par simple pesée des filtres, cette technique est simple à mettre en œuvre, rapide et n'est pas sujette à des facteurs de variation liés à l'observateur, comme c'est le cas pour les méthodes microscopiques.

La détermination des concentrations pondérales peut se faire sur le filtre devant servir au comptage de fibres, mais il est préférable de réaliser un échantillonnage en parallèle. En effet, un filtre ayant une concentration en poussières adéquate pour une pesée sera généralement trop chargé en fibres et en particules pour permettre le comptage. Inversement, un filtre avec un dépôt optimal pour le comptage ne pourra être pesé qu'en utilisant des procédures très précises (Head & Wagg 1980).

Les résultats concernant les concentrations en poussières totales et/ou respirables sont synthétisés dans le tableau 2-13. Ils sont exprimés en mg de poussière totale ou respirable par m^3 d'air. D'une manière générale, il n'existe pas

Tableau 2-12 Gammes de concentrations en fibres dans l'air rencontrées dans des scénarios d'exposition typiques. D'après Cherrie *et al.* (1986) et Schneider (1996)

Concentrations (fibres/ml) Fibres OMS ($L \geq 5 \mu\text{m}$ $\varnothing \leq 3 \mu\text{m}$)	Environnement / utilisation	Diamètre nominal des fibres produites ou utilisées (μm)	Fraction de fibres S (de Stanton) dans l'air (%)
< 0,0001	- Environnement extérieur en zone rurale - Bâtiments avec isolation thermique		
0,0001-0,001	- Environnement extérieur en zone urbaine - Bâtiments avec des dalles de plafond ou des systèmes de ventilation contenant des FMA		
0,001-0,01	- Filaments continus : production et utilisation - Fibre de verre épaisse : production et utilisation - Bâtiments avec des dalles de plafond contenant des FMA légèrement endommagés, certains systèmes de ventilation	9-25 > 10	5-25 < 5
0,01-0,1	- Laine de verre : production et production secondaire - Laine de roche : production et production secondaire - Laine de roche/laitier : production et production secondaire - Bâtiments avec des dalles de plafond contenant des FMA fortement endommagées	5-7 3-6 6-8	20-50 20-30
0,1-1,0	- Fibre de verre fine : production - Laine de roche : production secondaire et utilisation - Laine de roche/laitier (USA) - Laine de verre : utilisation - Fibre céramique réfractaire : production et utilisation	± 3 3-6 6-8 3-7	30-40 30-40 ± 30
> 1,0	- Fibre de verre très fine : production et utilisation - Laine de verre ou de roche en vrac : utilisation, soufflage dans combles - Laine de verre ou de roche sans supprimeurs de poussières : production et utilisation - Fibre céramique réfractaire : production secondaire et certaines utilisations	< 2 3-6 3-6	± 60

Tableau 2-13 Concentrations pondérales en poussières dans l'industrie de production et chez les utilisateurs de FVS

HEAD ET WAGG (1980)			
Filament continu			
Production	23 échantillons 2 usines	moyenne : 0,3-1,7 mg/m ³ étendue : 0,08-4,3	Échantillons stationnaires et individuels représentatifs de tâches
Utilisation	19 échantillons 3 usines	moyenne : 1,1-47 mg/m ³ étendue : 0,03-62	Pas de valeurs pondérées
Laines d'isolation			
Production	100 échantillons 4 usines	moyenne : 1,1-25,2 mg/m ³ étendue : 0,4-78,2	
Utilisation			
- Bâtiments	22 échantillons	moyenne : 14,9-36,2 mg/m ³ étendue : 1,9-90	
- Autres (isolation de moteurs industriels)	5 échantillons	moyenne : 0,8-3,6 mg/m ³ étendue : 0,6-3,6	
Fibres céramiques			
Production	31 échantillons 2 usines	moyenne : 3,8-12,9 mg/m ³ étendue : 0,2-26,3	
Application	23 échantillons 5 usines	moyenne : 1,0-15,5 mg/m ³ étendue : 0,7-22,9	
Microfibres de verre			
Fabrication de filtres	33 échantillons 4 usines	moyenne : 0,4-1,4 mg/m ³ étendue : 0,07-4,3	
Isolation en aéronautique	17 échantillons 2 usines	moyenne : 1,4-4,0 mg/m ³ étendue : 0,3-6,2	
ESMEN <i>et al.</i> (1982)			
Isolation de bâtiments		moyenne : 2,46 mg/m ³ étendue : 1,35-4,29	Valeurs pondérées sur 8 heures Concentrations en particules totales
Isolation de combles			
- Soufflage de laine de verre en vrac		moyenne : 7,68 mg/m ³ étendue : 4,31-9,69	
- Soufflage de laine de roche/laitier en vrac		moyenne : 15,35 mg/m ³ étendue : 2,66-49,7	

Tableau 2-13 Concentrations pondérales en poussières dans l'industrie de production et chez les utilisateurs de FVS (suite)

LEES <i>et al.</i> (1993)			
Isolation de résidences	268 échantillons	<p><i>Moyennes pondérées sur le temps :</i> moyenne : 0,75-5,58 mg/m³ étendue : 0,01-9,71</p> <p><i>Moyennes pondérées sur la durée de la tâche :</i> moyenne : 2,18-12,2 mg/m³ étendue : 0,05-46,5</p>	Prélèvements sur 5 à 161 minutes
JAFFREY (1990)			
Isolation de combles	11 échantillons individuels	moyenne : 15 mg/m ³ étendue : 2,12-28,5	Prélèvements sur 30 minutes
	10 échantillons statiques	étendue : 0,3-6,2 mg/m ³	
BURGE <i>et al.</i> (1995)			
Fibres céramiques			
Production primaire	7 usines européennes	moyenne : 1,7-3,4 mg/m ³	Prélèvements réalisés sur une période de travail complète
Production secondaire		moyenne : 11,8-11,2 mg/m ³	Mesure de la concentration en poussières <i>inspirables</i>
GANTNER (1986)			
Fibres céramiques		Poussières respirables	Prélèvements individuels et statiques
Retrait d'isolation de fours industriels	9 échantillons individuels	moyenne ± SD : 4,99 ± 6,68 mg/m ³ étendue : 0,12-16,9	Les échantillons contiennent 0 à 21 % en poids de cristobalite
	3 échantillons statiques	moyenne ± SD : 1,6 ± 1,58 mg/m ³ étendue : 0,1-3,4	
STRÜBEL ET FAUL (1994)			
Fibres céramiques			
Assemblage d'isolation de fours industriels	10 échantillons	médiane : 5,92 mg/m ³ étendue : 1,22-53,35	Échantillons individuels et statiques
Réparation et démolition d'isolation de fours industriels	4 échantillons	médiane : 9,18 mg/m ³ étendue : 0,38-14,98	Fibres vieilles en place depuis 2 ans
Autres travaux	7 échantillons	médiane : 0,65 mg/m ³ étendue : 0,16-3,21	

de corrélation entre la concentration en fibres et la concentration pondérale en poussières pour les échantillons individuels. Une relation grossière se dessine lorsque l'on regroupe les résultats des deux types de mesure par usine, par type d'activité et par type de fibre. Head et Wagg (1980) montrent que pour les laines d'isolations (laine de verre et de roche/laitier) avec un diamètre moyen supérieur à 3 µm, des concentrations pondérales élevées correspondent à des concentrations en fibres respirables relativement basses, alors que des concentrations en fibres élevées correspondent à des concentrations pondérales basses pour les microfibrilles de verre. Les résultats obtenus avec les fibres céramiques réfractaires se situent entre ces deux extrêmes.

Schneider et Breum (1987) ont proposé d'intégrer les mesures pondérales dans une méthode de *screening* en hygiène industrielle, qui permettrait de limiter le nombre d'échantillons pour lesquels un comptage de fibres devrait être effectué. D'après les auteurs, cette approche est valable pour autant que les SLV (*screening limit values*) soient testées avant leur utilisation ou lors de changement des conditions de production.

RÉFÉRENCES

AFNOR. Norme X43-050. Qualité de l'air. Détermination de la concentration en fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission - Méthode indirecte. Association française de normalisation, Paris, 1996

AFNOR. Norme X43-269 : Qualité de l'air. Air des lieux de travail. Détermination de la concentration en nombre de fibres par microscopie optique en contraste de phase - Méthode du filtre membrane. Association française de normalisation, Paris, 1991

ANTONSSON AB, RUNMARK S. Airborne fibrous glass and dust originating from worked reinforced plastics. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987 **48** : 684-687

BREYSSE PN, CHERRIE JW, LEES PS J, BROWN P. Comparison of NIOSH 7400 « B » rules and WHO reference methods for the evaluation of airborne man-made mineral fibers. *Ann Occup Hyg* 1994 **38** (Suppl. 1) : 527-531

BREYSSE PN, RICE C, AUBOURG A, KOMORSKI MF, KALINOWSKI M, VERSEN R *et al.* Cowl rinsing procedure for airborne fiber sampling. *Appl Occup Environ Hyg* 1990 **5** : 619-622

BURGE PS, CALVERT IA, TRETOWAN WN, HARRINGTON JM. Are the respiratory health effects found in manufacturers of ceramic fibres due to the dust rather than the exposure to fibres ? *Occup Environ Med* 1995 **52** : 105-109

CHENG RT, McDERMOTT HJ, GIA GM, COVER TL, DUDA MM. Exposures to refractory ceramic fibers in refineries and chemical plants. *Appl Occup Environ Hyg* 1992 **7** : 361-367

CHERRIE J, DODGSON J, GROAT S, MACLAREN W. Environmental surveys in the European man-made mineral fiber production industry. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** (Suppl. 1) : 18-25

CHERRIE J, DODGSON J. Past exposures to airborne fibers and other potential risk factors in the European man-made mineral fiber production industry. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 (Suppl. 1) : 26-33

CHERRIE J, JOHNSTON A. Letter to the Editor (Robbins *et al.* (1990)). « Comparison of size characteristics of fibers found on sample filters and cassette cowl from personal samples of man made mineral fibers ». *Appl Occup Environ Hyg* 1993 8 : 817

CHERRIE J, KRANTZ S, SCHNEIDER T, OHBERG I, KAMSTRUP O, LINANDER W. An experimental simulation of an early rockwool/slagwool production process. *Ann Occup Hyg* 1987 31 : 583-593

CORN M. An overview of inorganic man-made fibers in man's environment. In : R Lemen, JM Dement (Eds.) : *Dust and disease*. Park Forest South, Illinois, Pathotox Publish., 1979, pp. 23-36

CORN M, HAMMAD Y, WHITTIER D, KOSTKO N. Employee exposure to airborne fiber and total particulate matter in two mineral wool facilities. *Environ Res* 1976 12 : 59-74

CORN M, SANSONE EB. Determination of total suspended matter and airborne fiber concentrations at three fibrous glass manufacturing facilities. *Environ Res* 1974 8 : 37-52

CORNETT MJ, RICE C, HERTZBERG VS, LOCKEY JE. Assessment of fiber deposition on the conductive sampling cowl in the refractory ceramic fiber industry. *Appl Ind Hyg* 1989 4 : 201-204

CRAWFORD NP, KELLO D, JARVISALO JO. Monitoring and evaluating man-made mineral fibers : work of a WHO/EURO reference scheme. *Ann Occup Hyg* 1987 31 : 557-565

DEMENT JM. Environmental aspects of fibrous glass production and utilization. *Environ Res* 1975 9 : 295-312

DODGSON J, CHERRIE J, GROAT S. Estimates of past exposure to respirable man-made mineral fibers in the European insulation wool industry. *Ann Occup Hyg* 1987 31 : 567-582

DYSON DJ, BUTLER MA, HUGHES RJ, FISHER R, HICKS GW. The de-vitrification of alumino-silicate ceramic fiber materials - The kinetics of the formation of different crystalline phases. *Ann Occup Hyg* 1997 41 : 561-590

ESMEN NA. Short-term survey of airborne fibers in US manufacturing plants. In : *Biological effects of man-made mineral fibres*. Proc. of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, 20-22 April 1982. Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe, Vol. 1, 1984, pp. 65-82

ESMEN NA, CORN M, HAMMAD YY, WHITTIER D, KOTSKO N, HALLER M, KAHN RA. Exposure of employees to man-made mineral fibers : ceramic fiber production. *Environ Res* 1979 19 : 265-278

ESMEN N, CORN M, HAMMAD Y, WHITTIER D, KOTSKO N. Summary of measurements of employee exposure to airborne dust and fiber in sixteen facilities producing man-made mineral fibers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1979 40 : 108-117

ESMEN N, HAMMAD Y, CORN M, WHITTIER D, KOTSKO N, HALLER M, KAHN RA. Exposure of employees to man-made mineral fibers : mineral wool production. *Environ Res* 1978 15 : 262-277

- ESMEN NA, SHEEHAN MJ, CORN M, ENGEL M, KOTSKO N. Exposure of employees to man-made vitreous fibers : installation of insulation materials. *Environ Res* 1982 **28** : 386-398
- ESMEN NA, WHITTIER D, KAHN RA, LEE TC, SHEEHAN M, KOTSKO N. Entrainment of fibers from air filters. *Environ Res* 1980 **22** : 450-465
- ESMEN NA, ERDAL S. Human occupational and nonoccupational exposure to fibers. *Environ Health Perspect* 1990 **88** : 277-286
- FOWLER DP, BLAZER JL, COOPER WC. Exposure of insulation workers to airborne fibrous glass. *Am Ind Hyg Assoc J* 1971 **32** : 86-91
- FRIAR JJ, PHILLIPS AM. Exposure to ceramic man-made mineral fibers. In J Bignon, J Peto, R Saracci (Eds) : *Non occupational exposure to mineral fibers*. IARC Scientific Publications, Lyon, 1989 **90**, pp. 299-303
- GANTNER BA. Respiratory hazard from removal of ceramic fiber insulation from high temperature industrial furnaces. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986 **47** : 530-534
- GAUDICHET A, PETIT G, BILLON-GALLAND MA, DUFOUR G. Levels of atmospheric pollution by man-made mineral fibres in buildings. In J Bignon, J Peto, R Saracci (Eds) : *Non occupational exposure to mineral fibres*. IARC Scientific Publications, Lyon, 1989 **90**, pp. 291-298
- GIBBS GW, HWANG CY. Dimensions of airborne asbestos fibers. In JC Wagner (Ed) : *Biological effects of mineral fibers*. IARC Scientific Publications, Lyon, 1980 **30**, pp. 69-77
- HALL GS, RICE CH, LOCKEY JE, LEMASTERS GK, GARTSIDE PS. A comparison of exposures to refractory ceramic fibers over multiple work shifts. *Ann Occup Hyg* 1997 **41** : 555-560
- HAMMAD YY, ESMEN NA. Long-term survey of airborne fibres in the United States. In : *Biological effects of man-made mineral fibers*. Proc. of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, 20-22 April 1982. Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe, Vol. 1, 1984, pp. 118-132
- HEAD IWH, WAGG RM. A survey of occupational exposure to man-made mineral fibre dust. *Ann Occup Hyg* 1980 **23** : 235-258
- HORI H, HIGASHI T, FUJINO A, YAMATO H, ISHIMATSU S, OYABU T. Measurement of airborne ceramic fibres in manufacturing and processing factories. *Ann Occup Hyg* 1993 **37** : 623-629
- HSC. Man-made mineral fibers (Report of a Working Party to the Advisory Committee on Toxic Substances). London, Health and Safety Commission 1979, 36 p.
- HSE. MDHS 39/3. Asbestos fibers in air. Light microscope methods for use with the control of asbestos at work regulations. *Health and Safety Executive* 1990
- IARC. Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 43. *Man-Made Fibers and Radon*. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1988
- INDULSKI J, GOSCICKI J, WIECEK E, STROSZEJN-MROWCA G. The evaluation of occupational exposure of workers to airborne MMMF in Poland. In : *Biological effects of*

man-made mineral fibres. Proc. of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, 20-22 April 1982. Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe, Vol. 1, 1984, pp. 191-197

IPCS-WHO. Environmental Health Criteria 77 : *Man-made Mineral Fibers*. Geneva, World Health Organization, 1988

ISO. Method ISO/DIS 8672. Determination of the number concentration of airborne inorganic fibers by phase contrast optical microscopy - Membrane filter method. International Organization for Standardization, 1988

JACOB TR, HADLEY JG, BENDER JR, EASTES W. Airborne glassfiber concentrations during installation of residential insulation. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992 53 : 519-523

JAFFREY SAMT. Levels of airborne man-made mineral fibers in U.K. dwellings. I-Fiber levels during and after installation of insulation. *Atmos Environ* 1990 24 : 133-141

JAFFREY SAMT, ROOD AP, LLEWELLYN JW, WILSON AJ. Levels of airborne man-made mineral fibers in UK dwellings : II-Fiber levels during and after some disturbance of loft insulation. *Atmos Environ* 1990 24 : 143-146

JULLIER F, TIESLER H, ZINDLER G. Messung der Faserstaubkonzentration beim Umgang mit Mineralwolle-Isolierungen auf industriellen Baustellen. *Staub Reinhalt Luft* 1993 53 : 245-250

KAUFFER E, BARAT F, CERTIN JF, LAUREILLARD J, VIGNERON JC. Matériaux isolants formés de fibres minérales artificielles - Niveaux d'empoussièrement et mesures de prévention lors de la pose. *INRS, Cahier de notes documentaires* 1993 150 : 25-31

KAUFFER E, SCHNEIDER T, VIGNERON JC. Assessment of man-made mineral fibre size distributions by scanning electron microscopy. *Ann Occup Hyg* 1993 37 : 469-479

KAUFFER E, VIGNERON JC, VEISSIÈRE S. Enquête épidémiologique dans deux usines productrices de fibres minérales artificielles. I. Mesure des niveaux d'empoussièrement. *Arch Mal Prof* 1987 48 : 1-6

KAUFFER E, VIGNERON JC, VEISSIÈRE S. Matériaux fibreux. Caractéristiques des niveaux de pollution. *INRS, Cahier de notes documentaires* 1990 141 : 817-823

KONZEN JL. Results of environmental air-sampling studies conducted in Owens Corning fiberglass manufacturing plants. In : *Occupational Exposure to Fibrous Glass*. Proc. of a Symposium. College Park, Maryland, 26-27 June 1974, pp. 115-129

KRANTZ S. Exposure to man-made mineral fibers at ten production plants in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 1988 14 (Suppl. 1) : 49-51

KRANTZ S, CHERRIE J, SCHNEIDER T, ÖHBERG I, KAMSTRUP O. Modelling past exposure to MMMF in the European rock/slag wool industry. Stockholm : Arbeterskyddsverket, 1991 : 1-42. *Arbete & Hälsa* 1991 : 1

LEES PSJ, BREYSSE PN, McARTHUR BR, MILLER ME, ROONEY BC, ROBBINS CA *et al*. End-user exposures to man-made vitreous fibers : I. Installation of residential insulation products. *Appl Occup Hyg* 1993 8 : 1022-1030

MARCONI A, CORRADETTI E, MANNOZZI A. Concentrations of man-made vitreous fibers during installation of insulation materials aboard ships at Ancona naval dockyards. *Ann Occup Hyg* 1987 31 : 595-599

- MARTINON L, BILLON-GALLAND MA, VALLENTIN F, BROCHARD P. Contribution à l'étude de l'exposition des citadins aux particules atmosphériques inhalables : Etude qualitative et quantitative de la pollution de fond urbaine par les fibres d'amiante et par les fibres minérales synthétiques. LEPI, Paris. Contrat de recherche du Ministère de l'Environnement (N° de convention 93131), 1996
- MCCRONE WC. *The asbestos particle atlas*. Ann Arbor Sci. Publ. Inc, Ann Arbor, MI, 1980, 122 p.
- MILLER ME, LEES PSJ, BREYSSE P.N. A comparison of airborne man-made vitreous fiber concentrations before and after installation of insulation in new construction housing. *Appl Occup Environ Hyg* 1995 10 : 182-187
- NIOSH. Fibers, Method 7400, Revision 3. In : *NIOSH manual of analytical methods*. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, 1987
- NIOSH. Fibers, Method 7400, Revision 2. In : *NIOSH manual of analytical methods*. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, 1987
- OHBERG I. Technological development of the mineral wool industry in Europe. *Ann Occup Hyg* 1987 31 : 529-545
- OTTERY J, CHERRIE JW, DODGSON J, HARRISON GE. A summary report on environmental conditions at 13 European MMMF plants. In : *Biological effects of man-made mineral fibers*. Proc. of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, 20-22 april 1982. World Health Organization, Regional office for Europe, Copenhagen, 1984 1 : 83-117
- PLATO N, KRANTZ S, GUSTAVSSON P, SMITH TJ, WESTERHOLM P. Fiber exposure assessment in the Swedish rock wool and slag wool production industry in 1938 - 1990. *Scand J Work Environ Health* 1995 21 : 345-352
- REIDIGER G. Measurements of mineral fibers in the industries which produce and use MMMF. In : *Biological effects of man-made mineral fibers*. Proc. of a WHO/IARC Conference, Copenhagen, Denmark, 20-22 April 1982. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, Vol. 1, 1984, pp. 133-177
- RICE CH, LOCKEY JE, LEMASTERS GK, LEVIN LL, STALEY P, HANSEN KR. Estimation of historical and current employee exposure to refractory ceramic fibers during manufacturing and related operations. *Appl Occup Environ Hyg* 1997 12 : 54-61
- ROBBINS CA, BREYSSE PN, FRANCIS M, LEES PJS, CHOPRA N, CORN M. Comparison of size characteristics of fibers found on sample filters and cassette cowl from personal samples of airborne man-made mineral fibers. *Appl Occup Environ Hyg* 1992 7 : 659-664
- ROOD AP. Size distribution of airborne ceramic fibers as determined by transmission electron microscopy. *Ann Occup Hyg* 1988 32 : 237-240
- ROOD AP, STREETER RR. Size distribution of airborne superfine man-made mineral fibers determined by transmission electron microscopy. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985 46 : 257-261
- SAHLE W, LASZLO I. Airborne inorganic fiber level monitoring by transmission electron microscope (TEM) : comparison of direct and indirect sample transfer methods. *Ann Occup Hyg* 1996 40 : 29-44

- SARACCI R, SIMONATO L, ACHESON ED, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CLAUDE J *et al.* Mortality and incidence of cancer of workers in the man made vitreous fibers producing industry : an international investigation at 13 European plants. *Br J Ind Med* 1984 **41** : 425-436
- SCHNEIDER T. Exposure to man-made mineral fibers in user industries in Scandinavia. *Ann Occup Hyg* 1979 **22** : 153-162
- SCHNEIDER T. Exposure levels during the use of synthetic mineral fibers (SMF). *J Occup Health Safety - Aust NZ* 1996 **12** : 289-296
- SCHNEIDER T, BURDETT G, MARTINON L, BROCHARD P, GUILLEMIN M, TEICHERT U, DRAEGER U. Ubiquitous fiber exposure in selected sampling sites in Europe. *Scand J Work Environ Health* 1996 **22** : 274-284
- SCHNEIDER T, HUSEMOEN T, OLSEN E, CHRISTENSEN V, KAMSTRUP O. Airborne fibre concentration during standardized building insulation with bonded man-made vitreous fibre insulation material having different nominal diameters and oil content. *Ann Occup Hyg* 1993 **37** : 631-644
- SCHNEIDER T, NIELSEN O, BREDSDORFF P, LINDE P. Dust in buildings with man-made mineral fiber ceiling boards. *Scand J Work Environ Health* 1990 **16** : 434-439
- SHEEHAN MJ, REYNOLDS JW. Airborne asbestos analysis of low fiber density samples : a comparison of the A and B counting rules of the NIOSH method 7400. *Appl Occup Environ Hyg* 1992 **7** : 38-41
- SIMONATO L, FLETCHER AC, CHERRIE JW, ANDERSEN A, BERTAZZI P *et al.* The International Agency for Research on Cancer historical cohort study of MMMF production workers in seven european countries : extension of the follow-up. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 603-623
- STRUBEL G, FAUL L. Pollutant load caused by ceramic fibers and new results about their behaviour of recrystallization. *Ann Occup Hyg* 1994 **38** (Suppl. 1) : 713-722
- SWITALA ED, HARLAN RC, SCHLAUDECKER DG, BENDER JR. Measurement of respirable glass and total fiber concentrations in the ambient air around a fiberglass wool manufacturing facility and a rural area. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994 **20** : S76-S88
- THRIENE B, SOBOTTKA A, WILLER H, WEIDHASE J. Man-made mineral fiber boards in buildings-health risks caused by quality deficiencies. *Toxicol Lett* 1996 **88** : 299-303
- TIMA. Man-made vitreous fibers : Nomenclature, chemical and physical properties. 1991, Nomenclature committee of TIMA Inc. Eastes, W ed., Stamford, CT, Owens-Corning Fiberglass
- TRETHOWAN WN, BURGE PS, ROSSITER CE, HARRINGTON JM, CALVERT IA. Study of the respiratory health of employees in seven european plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 1995 **52** : 97-104
- VAN DER WAL JF, EBENS R, TEMPELMAN J. Man-made mineral fibres in homes caused by thermal insulation. *Atmos Environ* 1987 **21** : 13-19
- VDI. Indoor air pollution measurement. Measurement of inorganic fibrous particles. Measurement planning and procedure. Scanning electron microscopy. VDI 3492, part 2, 1994

WHO. Determination of airborne fiber number concentrations. A recommended method, by phase contrast optical microscopy (membrane filter method). World Health Organization, Copenhagen, 1997

WHO/EURO. Reference methods for measuring airborne man-made mineral fibers (MMMf). WHO Environmental Health Report 4. World Health Organisation, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1985

Annexes

Dépôt des particules et des fibres inhalées dans les voies respiratoires

Le site de dépôt des particules inhalées et la quantité de particules déposées au niveau de l'organe cible sont des facteurs importants à prendre en considération dans l'étude des pathologies induites par les particules inhalées.

Le comportement des particules inhalées dans les voies respiratoires est généralement décrit en fonction de leur « diamètre aérodynamique équivalent ». Il correspond au diamètre d'une sphère de densité unitaire ayant la même vitesse de sédimentation (dépôt sous l'influence de la gravité) que la particule en question. Cette définition évite les complications dues aux différences de forme et de densité des particules. Pour les fibres, l'axe longitudinal ayant tendance à s'orienter parallèlement aux lignes de flux de l'air inspiré, le diamètre aérodynamique est en relation directe avec le diamètre de la section transversale de la fibre. Une approximation généralement admise pour les silicates fibreux, dont la densité est proche de celle des fibres d'asbeste, est : $\text{Øaérodynamique} \approx 3 \times \text{Øphysique}$ (Timbrell 1965).

Les particules les plus petites ($\text{Øphysique} \leq 0,5 \mu\text{m}$) sont sujettes à un mouvement brownien causé par l'impact répété des molécules gazeuses. Ce processus est appelé diffusion et est indépendant de la densité des particules. Il en résulte que le comportement des particules de $\text{Øphysique} \leq 0,5 \mu\text{m}$ peut être décrit en utilisant leur diamètre physique.

Une fois en contact avec les parois humides des voies respiratoires, les particules sont irréversiblement éliminées du flux d'air inspiré et définitivement déposées dans les voies respiratoires. L'impaction résulte du fait qu'en raison de leur inertie, les particules ne suivent pas les lignes de flux de l'air lors de leur déflexion dans les courbes ou dans les bifurcations. L'impaction est prépondérante pour le dépôt des particules de $\text{Øaérodynamique} > 3 \mu\text{m}$ dans les zones naso-pharyngées et trachéo-bronchiques des voies respiratoires. La sédimentation (ou dépôt gravitationnel) résultant de l'action de la gravité sur les particules en suspension dans l'air est effective pour des particules de plus de $0,5 \mu\text{m}$. La probabilité pour qu'une particule soit déposée par sédimentation augmente avec son diamètre. Elle joue un rôle important pour le dépôt de

particules dans la partie distale des bronches et dans la zone alvéolaire du poumon. L'interception consiste en la rencontre « accidentelle » non liée à l'inertie d'une particule avec la paroi des voies respiratoires. Ce mécanisme est surtout important pour le dépôt des fibres. Il faut remarquer que le comportement des fibres tortueuses est différent de celui des fibres rectilignes, la courbure des premières ayant pour effet d'accroître leur diamètre aérodynamique effectif. Le dépôt des fibres par interception se fait de façon préférentielle au niveau des bifurcations des voies aériennes.

RÉFÉRENCES

- BRODY AR, ROE MW. Deposition pattern of inorganic particles at the alveolar level in the lungs of rats and mices. *Am Rev Respir Dis* 1983 **128** : 724-729
- MARTONEN TB, KATZ IM. Deposition pattern of aerosolized drugs within human lungs : effect of ventilatory parameters. *Pharm Res* 1993 **10** : 871-878
- PARKES WR. *Occupational lung disorders*, (2nd ed.) Butterworths, London, 1982, pp. 46-49
- RAABE OG. Deposition and clearance of inhaled particles. In BL Gee, WKC Morgan, Brooks JM (Eds.) : *Occupational lung disease*. Raven Press, NY, 1984, pp. 1-37
- TIMBRELL V. The inhalation of fibrous dusts. *Ann NY Acad Sci* 1965 **132** : 255-273

Exposition à la wollastonite

L'exposition professionnelle en milieu minier est connue pour deux des plus grands sites miniers au monde. En Finlande (mine de Lappenranta), la poussière respirable est essentiellement formée de calcite, avec 15 % de wollastonite et 2 à 3 % de quartz. Sur les sites d'exploitation et dans l'atelier de broyage, la concentration en fibres (mesurée optiquement) varie de 1 à 45 fibres/cm³. Des résultats comparables ont été obtenus aux États-Unis (mine de Willsboro).

Dans les usines de fabrication de fibrociment, quelques données d'exposition professionnelle disponibles indiquent 0,02 à 0,2 fibres/cm³.

L'exposition liée à la wollastonite à partir de produits en renfermant est difficile à étudier, dans la mesure où l'utilisation dans les matériaux composites a entraîné l'altération des caractères originaux de cette fibre.

3

Effets sur la santé humaine Cancers

Études épidémiologiques : aspects méthodologiques essentiels	102
Facteurs de risque et causalité	102
Mesures d'association entre facteur de risque et maladie	105
Le modèle de base des enquêtes étiologiques : l'enquête de cohorte ..	106
Calcul du risque relatif	107
Effet conjoint de plusieurs facteurs	108
Enquête de cohorte « historique »	109
Le « healthy worker effect »	111
L'enquête cas-témoins	112
Significativité et puissance statistiques	114
Prise en compte du temps	117
Description des études épidémiologiques sur l'exposition aux fibres de substitution	118
Études prises en compte	118
Industrie de production	119
Études concernant plusieurs types d'industrie	119
Étude multicentrique américaine (étude C.M. USA)	119
Étude multicentrique européenne (étude C.M. Europe)	121
Études spécifiques laine de roche et laine de laitier	123
Étude cas-témoins américaine	123
Niveaux d'exposition dans les usines de laine de roche et laine de laitier	123
Études spécifiques concernant la laine de verre	124
Étude cas-témoins dans l'usine de Newark	124
Étude française	125
Étude canadienne	125
Données d'exposition	125
Fibres de céramiques	127

Filaments continus	127
Étude de cohorte américaine	127
Étude canadienne	127
Industrie d'utilisation	128
Production de maisons préfabriquées	128
Bâtiment	128
Autres fibres	129
Fibres de cellulose	129
Industrie de la canne à sucre	129
Étude en Floride	129
Étude à Hawaii	130
Wollastonite	130
Étude finlandaise	130
Études cas-témoins en population	131
Étude de Montréal	131
Étude cas-témoins cancer du larynx	131
Cancer	131
Laine de roche et laine de laitier	132
Cancer du poumon	133
Résultats d'ensemble	133
Effet de sélection lié aux travailleurs de « courte durée »	134
Effet de confusion potentiel du tabac	1356
Effet de confusion potentiel dû aux autres cancérogènes de l'environnement professionnel	139
Indicateurs indirects d'exposition	140
Indicateurs directs d'exposition	143
Conclusion	145
Mésothéliome	147
Cancers des voies aéro-digestives supérieures	149
Autres localisations de cancer	151
Laine de verre	152
Cancer du poumon	152
Résultats d'ensemble	152
Effet de confusion potentiel du tabac	153
Effet de confusion potentiel dû aux autres cancérogènes de l'environnement professionnel	153
Indicateurs indirects d'exposition	154

Indicateurs directs d'exposition	154
Conclusion	157
Mésothéliome	157
Cancers des voies aéro-digestives supérieures	159
Autres localisations de cancer	162
Filaments continus	163
Cancer du poumon	163
Résultats d'ensemble	163
Effet de confusion potentiel dû au tabac et aux autres cancérogènes de l'environnement professionnel	164
Indicateurs indirects d'exposition	165
Indicateurs directs d'exposition	167
Conclusion	167
Mésothéliome	168
Cancers des voies aéro-digestives supérieures	168
Autres localisations de cancer	170
Autres fibres	170
Cancer du poumon	170
Mésothéliome	172
Cancers des voies aéro-digestives supérieures	172
Autres localisations de cancer	172
Conclusion	172
Expositions mixtes	173
Cancer du poumon	173
Études de cohortes	173
Étude cas-témoins en population générale	174
Mésothéliome	175
Cancers des voies aéro-digestives supérieures	175
Autres localisations de cancer	176
Synthèse des conclusions concernant les données épidémiologiques sur les risques de cancer associés à l'exposition aux fibres de substitution	177
Risques observés dans les données publiées	177
Cancérogénicité des fibres de substitution	179
Références	181

Études épidémiologiques Aspects méthodologiques essentiels

L'épidémiologie est une discipline scientifique qui a pour but l'étude des problèmes de santé dans les populations. L'épidémiologie étiologique (ou explicative) a spécifiquement comme objectif de chercher les causes des problèmes de santé dans les populations. Plus précisément, il s'agit d'analyser le rôle de facteurs susceptibles d'influencer l'incidence des problèmes de santé, en l'augmentant (parfois en la diminuant). Bien des disciplines scientifiques biomédicales concourent à l'étude des causes des maladies. Mais aussi importants que soient leurs résultats, une confirmation épidémiologique, reposant sur l'observation chez l'homme avec une comparaison de sujets malades et non malades, est toujours nécessaire (même si elle n'est pas toujours suffisante).

D'une façon très générale, les méthodes à visée explicative procèdent en comparant des groupes de sujets diversement exposés au(x) facteur(s) dont on cherche à analyser le rôle, et parmi lesquels certains sont atteints de la maladie étudiée et d'autres sont indemnes. Cette comparaison repose sur l'analyse de certains indices épidémiologiques visant à mesurer l'association entre facteurs de risque et maladie, qu'on peut établir à partir de données réunies au cours d'enquêtes réalisées auprès de groupes de sujets.

Avant de définir les principales mesures d'association utilisées en épidémiologie étiologique et les modèles d'enquêtes destinées à réunir les données permettant de calculer les indices correspondants, il faut définir certaines notions de base.

Facteurs de risque et causalité

Le risque d'avoir une maladie n'est, à l'évidence, pas le même pour tous les individus, ou tous les sous-groupes de la population. En effet, le risque peut varier en fonction de certaines caractéristiques individuelles, comme le sexe, l'âge, certains facteurs socio-économiques, diverses expositions à des facteurs pathogènes, ou certains paramètres biologiques. Ce sont ces facteurs qu'on appelle facteurs de risque. *On appelle facteur de risque toute variable liée statistiquement à l'événement étudié.*

Cependant, ce n'est pas parce qu'un facteur est statistiquement lié à l'événement étudié qu'il en est la cause. La notion de cause en épidémiologie a un sens particulier. En effet, un facteur, pour être causal vis-à-vis d'une maladie, n'a pas besoin d'être présent d'une manière nécessaire, ni même suffisante. Il

en est ainsi, par exemple, pour le cancer du poumon pour lequel des causes multiples ont été mises en évidence, tels le tabagisme et l'exposition à l'amiante. Aussi a-t-on adopté en épidémiologie une définition de la cause plus opérationnelle, qui est de nature probabiliste : on dit qu'un facteur est cause d'une maladie si une modification de sa fréquence entraîne une modification de la fréquence de cette maladie. Toute la problématique de l'épidémiologie analytique est, en fait, devant une association statistique entre un facteur et un événement, de savoir si la relation ainsi observée est causale. En effet, il existe différents types d'associations statistiques qui n'ont pas le même sens.

En premier lieu, il ne faut pas oublier qu'une association statistique peut être fallacieuse, c'est-à-dire *due à un biais*, à une erreur quelconque ou au hasard. Ainsi n'est-il pas rare, par exemple, de constater que, pour une même pathologie, le pronostic est nettement plus défavorable pour les patients soignés en milieu hospitalier spécialisé que pour ceux traités en ville ; mais l'explication de la liaison observée entre évolution de la maladie et type de prise en charge médicale réside dans le fait que ce sont les malades initialement les plus gravement atteints qui vont à l'hôpital, alors que les cas bénins sont soignés par leur médecin traitant habituel.

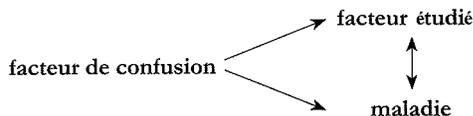
Un autre type d'erreur consiste à *interpréter une association « à l'envers »*. Il existe de nombreuses situations où le sens de la relation entre maladie et facteur de risque n'est pas évident. Par exemple, si on étudie le rôle iatrogène de certains médicaments : a-t-on eu telle maladie à la suite de la prise de ce médicament ? Ou, au contraire, a-t-on commencé à prendre ce médicament parce qu'on avait déjà les premiers signes de cette maladie ?.

Un autre type d'association est *l'association indirecte*. Dans un tel cas, une variable est liée à l'événement étudié, mais en fait ne joue un rôle que par l'intermédiaire d'une autre variable. Un exemple classique est celui de l'obésité et des cardiopathies ischémiques. Il existe une association forte entre obésité et incidence de la maladie ; en fait, cette association s'explique par le fait que l'obésité entraîne une augmentation de la pression artérielle : c'est l'hypertension qui est la cause de l'augmentation du risque, alors que l'obésité isolée ne modifie pas celui-ci. On peut schématiser cette association indirecte de la façon suivante :

obésité → hypertension → maladie

Un cas particulier de l'association indirecte est celle qui est due à un *facteur de confusion*. Ce type d'association est particulièrement fréquent en épidémiologie. Il se produit dans les circonstances suivantes : on observe une liaison entre un facteur dont on étudie le rôle et une maladie ; par ailleurs, il existe un autre facteur, le facteur de confusion, lui-même lié à la fois au facteur étudié et à la maladie. La présence du facteur de confusion peut produire l'association observée initialement, même si le facteur dont on étudie le rôle et la maladie

sont indépendants, selon le schéma :



Des exemples classiques de facteurs de confusion en épidémiologie des cancers professionnels sont l'âge ou le tabac, qui sont associés directement au risque de cancer et qui peuvent être également associés aux facteurs de risque professionnels qu'on souhaite étudier.

Il est important de souligner que, selon le sens de l'association entre les variables (association positive ou négative), l'effet de confusion peut provoquer un risque observé accru (*confusion* « positive ») ou diminué (*confusion* « négative »).

Il existe des méthodes statistiques qui permettent de prendre en compte un ou plusieurs facteurs de confusion et de les neutraliser. Encore faut-il avoir pensé à l'avance à l'existence des facteurs de confusion. Il est donc très important, pour étudier le rôle causal d'un facteur, d'être très soigneux dans le choix des variables à prendre en compte et dans l'analyse des biais susceptibles de se produire.

Cependant, on n'est jamais sûr d'avoir éliminé tous les tiers-facteurs. Il peut toujours exister un facteur inconnu dont on n'a pas tenu compte et qui explique la relation observée. *Pour affirmer une liaison causale, il faudrait faire une enquête expérimentale, autrement dit disposer de deux groupes absolument comparables, c'est-à-dire constitués par tirage au sort, un groupe étant exposé au facteur, l'autre non, et comparer dans chacun des groupes l'incidence de la maladie.* Cela est impossible dans la plupart des cas pour des raisons éthiques et pratiques : en épidémiologie, il est exceptionnel d'être dans une telle situation expérimentale. On est pratiquement toujours en situation d'observation, c'est-à-dire où l'enquêteur ne peut que tenir compte au mieux des circonstances du terrain, sans pouvoir agir sur les conditions d'exposition aux facteurs étudiés.

En l'absence de preuve expérimentale, on peut s'entourer d'un certain nombre de garanties qui peuvent permettre d'aboutir à une quasi-certitude. Les principaux arguments en faveur d'une relation causale sont les suivants :

- Séquence dans le temps : l'exposition au facteur présumé causal doit précéder l'apparition de la maladie ;
- Constance de l'association et reproductibilité : la relation facteur-maladie doit être retrouvée dans différentes populations et différentes conditions ;
- Force de l'association statistique : Plus une relation entre un facteur et une maladie est forte, plus il est difficile d'imaginer qu'un facteur de confusion inconnu puisse l'expliquer ;

- Existence d'une relation dose-effet ou exposition-effet : le risque de maladie augmente avec le niveau d'exposition ou la dose absorbée. Ce critère, quand on peut le vérifier, est un des meilleurs arguments en faveur de la causalité ;
- Effet d'une intervention supprimant le facteur de risque (ou diminuant l'exposition à ce facteur) : si le facteur joue un rôle causal pour la maladie, sa suppression dans la population (ou sa diminution) doit diminuer le risque de la maladie. Ce critère, quand on peut le vérifier, est également un des meilleurs arguments en faveur de la causalité ;
- Cohérence avec les connaissances actuelles : plausibilité biologique, acceptabilité scientifique.

Certains de ces critères sont de *nature logique* : séquence temporelle (critère absolument nécessaire), existence d'une relation dose-effet ou exposition-effet, effet de l'intervention ; d'autres sont de *nature statistique* (force de la relation). Les autres reposent plutôt sur le « *bon sens scientifique* » (constance, reproductibilité, cohérence avec les connaissances).

Il est important de souligner qu'il est presque impossible de retrouver tous les critères cités dans une seule étude épidémiologique. Notamment le critère de constance et de reproductibilité implique que ce n'est que lorsque plusieurs études dont les résultats partiels vont dans le même sens et se complètent que, finalement, il sera possible d'obtenir un consensus en faveur de l'existence d'une relation causale. Mais ce processus peut être long et requérir sur de nombreuses années.

Mesures d'association entre facteur de risque et maladie

Une étude épidémiologique à visée étiologique a pour objectif principal de vérifier l'hypothèse d'une relation causale entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'un problème de santé. Elle se situe donc dans un contexte où l'on a de bonnes raisons de soupçonner l'existence d'un rôle causal du facteur étudié, généralement à la suite de premiers travaux de nature descriptive qui ont permis d'observer une association statistique, et/ou d'observations cliniques ou biologiques. Le but d'une enquête à visée explicative est de réunir le maximum d'arguments correspondant aux critères de causalité énumérés ; l'accumulation d'arguments de ce type finira par être suffisamment convaincante.

La nature du problème étudié et le contexte concret dans lequel se déroulera l'étude imposent le choix de modèles d'investigation sensiblement différents. Mais la méthode générale de tous les types d'enquête explicative est identique : *il s'agit toujours de comparer des groupes de sujets diversement exposés au facteur de risque soupçonné et, parmi lesquels, certains sont atteints de la maladie étudiée, d'autres non.*

Il est, en effet, impossible de juger du rôle causal éventuel d'un facteur en n'observant que des sujets atteints de la maladie : tel facteur peut être très fréquemment présent chez les malades mais, si on ne connaît pas sa fréquence chez les non-malades, on ne peut rien dire de son rôle (cette dernière fréquence peut, en effet, être aussi élevée chez les non-malades, voire plus). Il s'agit là d'une différence fondamentale entre approche clinique et épidémiologique : la première, qui ne travaille que sur des sujets malades, ne peut que soulever des hypothèses sur le rôle causal de certains facteurs, alors que la seconde, en comparant malades et non-malades, pourra infirmer ou valider ces hypothèses.

Notion de risque relatif

Pour juger du fait que l'exposition au facteur étudié modifie l'incidence de la maladie, on utilise un concept épidémiologique appelé *risque relatif*, qui permet de comparer le risque dans des groupes de sujets soumis à des expositions différentes. Prenons un exemple où l'on veut comparer deux groupes de sujets, les uns étant exposés au facteur étudié, les autres ne l'étant pas. Le risque relatif est alors le rapport du risque dans le groupe exposé au risque dans le groupe non exposé.

$$RR = \frac{RE^+}{RE^-}$$

où RE^+ est le risque chez les exposés et RE^- est le risque chez les non-exposés.

La valeur du risque relatif s'interprète de la façon suivante : si le facteur étudié ne joue pas un rôle causal (et qu'il n'y a pas de facteurs de confusion), il ne doit pas exister de différence de risque entre les sujets exposés et non exposés ; dans ce cas, le risque relatif doit être égal à 1 ; s'il est supérieur à 1, cela signifie que la présence du facteur entraîne une augmentation de la probabilité d'apparition de la maladie (ou une diminution de cette probabilité s'il est inférieur à 1). Un risque relatif de 3 (ou de 10) doit donc être interprété de la façon suivante : les sujets exposés au facteur de risque ont une probabilité 3 fois (10 fois) plus élevée d'avoir la maladie que les non-exposés. *Le risque relatif est donc la mesure du rôle étiologique du facteur de risque.* En réalité, la mesure du risque relatif repose sur des indices qui peuvent être légèrement différents selon le protocole précis de l'enquête épidémiologique, comme on le verra.

Le modèle de base des enquêtes étiologiques : l'enquête de cohorte

Pour pouvoir établir les risques relatifs qui permettront de juger du rôle étiologique d'un facteur de risque, il faut recueillir les données entrant dans les calculs, c'est-à-dire les données d'incidence et d'exposition au facteur de risque étudié : c'est le rôle des enquêtes épidémiologiques, qui sont des

observations organisées dans la population, dont l'objectif est de recueillir les informations utiles tout en s'assurant que des biais et des facteurs de confusion ne viendront pas obscurcir l'interprétation des résultats.

Le type d'enquête le mieux adapté pour juger du rôle causal d'un facteur de risque est l'enquête dite de cohorte. Le principe en est simple. On définit, tout d'abord, la période d'observation dont la durée est généralement liée au délai susceptible de s'écouler entre le début de l'exposition et l'apparition de la maladie (parfois plusieurs années, voire des dizaines d'années). On choisit ensuite un groupe de sujets qui sont tous indemnes de la maladie étudiée au début de la période d'observation. Le groupe de sujets entrant sous observation fait l'objet, au début de la période, d'un recueil de données les concernant (notamment sur l'exposition au facteur de risque étudié, les facteurs de confusion possibles, l'absence de la maladie et de maladies associées).

Dans certains cas, il est possible de distinguer d'emblée, au sein de l'ensemble des sujets de l'étude, un groupe exposé au facteur de risque et un groupe non exposé (par exemple, les travailleurs soumis à une nuisance professionnelle et des sujets n'ayant jamais travaillé dans la même industrie, ou bien si le facteur de risque est une caractéristique biologique que certains sujets possèdent et d'autre pas). Dans d'autres cas, on ne fait pas de distinction entre les sujets du groupe observé, et ce n'est qu'à la fin de la période d'étude, grâce aux données recueillies individuellement sur les sujets, qu'on répartira ceux-ci en fonction du niveau d'exposition. Ce niveau d'exposition peut être exprimé de façon quantitative, qualitative ou semi-qualitative (non exposés, peu exposés, moyennement exposés, etc).

A la fin de la période d'observation, on dispose alors de toutes les données utiles pour calculer les risques relatifs : niveaux d'exposition et incidence dans les groupes comparés.

Calcul du risque relatif

Le risque relatif RR est le rapport de deux risques entre deux populations, dont l'une est exposée au facteur étudié et l'autre non. La situation la plus habituelle est celle où les calculs sont réalisés à partir de « personnes-années », c'est-à-dire du nombre d'années de suivi de chaque sujet inclus dans la cohorte, entre le moment où il entre sous observation et celui où il en sort (soit parce qu'il est atteint, au cours de cette période, de la maladie étudiée ou qu'il décède, soit parce que le suivi de la cohorte est terminé). Par exemple, pour une cohorte suivie entre 1950 et 1980, un sujet inclus en 1950 et qui est toujours vivant et indemne de la maladie étudiée en 1980 aura contribué pour 30 personnes-années ; un sujet entré lui aussi en 1950 et qui a été atteint de la maladie en 1965 aura contribué pour 15 personnes-années. Le calcul du risque relatif est le suivant (Tableau 3-1) :

Tableau 3-1 Calcul du risque relatif

	Non-exposé	Exposé niveau 1	Exposé niveau 2	...	Exposé niveau n
Nombre de malades	M_0	M_1	M_2	...	M_n
Personnes-années	PA_0	PA_1	PA_2	...	PA_n

M_0 et M_1 sont les effectifs des nouveaux malades dans les groupes non-exposés et exposés, correspondant aux personnes-années PA_0 et PA_1 .

$$RR_1 = [M_1/PA_1]/[M_0/PA_0]$$

$$RR_2 = [M_2/PA_2]/[M_0/PA_0]$$

$$RR_n = [M_n/PA_n]/[M_0/PA_0]$$

Le rapport entre le nombre de malades et les personnes-années est appelé « taux » ; le risque relatif est ici le rapport entre le taux chez les exposés et les non-exposés. En l'absence de différence entre les groupes exposés et non exposés, le RR vaut 1. L'interprétation, par exemple, d'un RR de 1,8 est : les personnes exposées ont un risque multiplié par 1,8 d'être malades, comparées aux non-exposés.

Bien entendu, sur ce principe simple viennent éventuellement se greffer des méthodes de calcul du RR plus complexes, s'il existe des facteurs de confusion pour lesquels des données individuelles ont été recueillies, ou si l'on étudie non pas un, mais plusieurs facteurs de risque simultanément.

Lorsque, au sein du groupe des exposés, il existe des sujets exposés à des niveaux quantitatifs différents, il est très important de calculer des risques relatifs en fonction du niveau d'exposition : on pourra ainsi comparer le risque entre les non-exposés (qui constituent toujours le groupe de référence) et des sujets peu, moyennement, très exposés. L'existence d'une augmentation du risque relatif liée à l'augmentation de l'exposition ($RR_n > \dots > RR_2 > RR_1$) permet de mettre en évidence une relation exposition-effet, ce qui est un argument fondamental en faveur d'un rôle causal du facteur de risque.

Effet conjoint de plusieurs facteurs

Lorsqu'on est amené à tenir compte du rôle de plusieurs facteurs simultanément, on peut se poser d'autres questions. Il ne s'agit plus d'éliminer l'effet de certains facteurs pour étudier le rôle spécifique de l'un d'entre eux. On cherche, au contraire, à étudier l'effet conjoint de l'exposition simultanée à deux ou plusieurs facteurs de risque. Les variations de l'effet qui peuvent être dues à une exposition simultanée sont de deux types principaux :

- Effet additif : on dit que 2 facteurs ont un effet additif si l'effet de leur combinaison est la somme des effets de chacun d'eux isolément.

- Effet multiplicatif : on dit que 2 facteurs ont un effet multiplicatif si l'effet de leur combinaison est le produit des effets de chacun d'eux isolément.

Enquête de cohorte « historique »

Le principal inconvénient de l'enquête de cohorte est le temps nécessaire pour l'obtention des résultats, qui est lié au *temps de latence* de la maladie (délai entre la première exposition au facteur de risque et apparition de la maladie). Dans le cas des maladies à long temps de latence, comme la plupart des cancers, on peut parfois utiliser, pour ne pas avoir à attendre des années (voire des décennies), une variante de l'enquête de cohorte appelée cohorte « historique », qui consiste à reconstituer rétrospectivement une cohorte à partir d'une date donnée dans le passé, et à suivre celle-ci jusqu'à une date ultérieure, elle-même passée (par exemple, du 1.1.1950 jusqu'au 31.12.1990).

Habituellement, une cohorte historique consiste à n'observer véritablement qu'un groupe de personnes exposées, *le groupe non exposé étant représenté par la population générale* pour laquelle on possède des données comparables. Ainsi, dans une cohorte historique, le suivi du groupe des sujets présents à la date de début permet de disposer, à la fin de la période, du nombre total de sujet concernés et du nombre de cas (décès ou incidence de la maladie). Lorsqu'on peut disposer de données équivalentes pour la population générale et pour la même période, il est donc possible de comparer la mortalité ou l'incidence chez les exposés (les sujets de la cohorte) et les non-exposés (la population générale).

Il semblerait à première vue que la solution « cohorte historique » soit meilleure, car elle permet d'avoir rapidement les résultats recherchés. Elle a, cependant, deux inconvénients majeurs :

- la connaissance des expositions aux facteurs de risque étudiés est ordinairement de moins bonne qualité, car elles sont anciennes donc difficiles à retrouver et souvent imprécises, alors que le recueil de données pour une étude « contemporaine » peut être planifié soigneusement ;
- la comparaison entre la cohorte et la population générale de référence peut être problématique, pour des raisons diverses (voir plus loin : *Healthy Worker Effect*).

De toutes façons, la cohorte historique n'est pas toujours possible ; deux conditions sont, en effet, nécessaires :

- pouvoir reconstruire a posteriori la cohorte, c'est-à-dire toutes les personnes concernées par l'exposition au début du suivi (c'est le groupe exposé) ;
- disposer des données concernant l'incidence de la maladie ou la mortalité dans le groupe exposé et dans la population de référence (considérée comme le groupe non exposé).

Ces deux conditions ne sont réunies que dans certaines circonstances. C'est habituellement en milieu professionnel (travailleurs d'une entreprise) qu'il

est possible de reconstituer une cohorte à partir des fichiers du service du personnel, des archives de la société, etc. On considère, dans ce cas, des personnes présentes dans l'entreprise au début du suivi. La cohorte reconstituée, il faut identifier tous les sujets ayant présenté la maladie étudiée pendant la période écoulée entre le début et la fin du suivi, et disposer des données d'incidence ou de mortalité de cette maladie pour la population de référence. En pratique, cela limite les études de cohorte historique à la prise en compte de maladies se traduisant par un décès car, dans de nombreux pays, seules les données de mortalité sont enregistrées de façon permanente et exhaustive à l'échelle de la population générale. A partir de cet enregistrement systématique, on peut retrouver tous les cas de décès survenus dans la cohorte et disposer des taux de mortalité pour cette maladie, dans la population de référence, permettant de calculer le risque relatif. Signalons cependant que pour les études sur les cancers, certaines régions ou pays disposent de « registres » couvrant toute la population depuis très longtemps et peuvent donc entreprendre des études de cohorte historique concernant l'incidence des cancers.

Analyse du risque dans une cohorte historique

Deux types d'analyse du risque sont habituellement effectués dans une cohorte historique.

Analyse interne Schématiquement, il s'agit d'analyser l'association entre des variables d'exposition au facteur de risque et le risque de maladie (incidence ou décès), en comparant des groupes de sujets qui appartiennent tous à la même cohorte. L'indice d'association utilisé est dans ce cas le risque relatif, tel qu'il a été défini plus haut. Habituellement, il est nécessaire de prendre en compte plusieurs variables simultanément (facteurs d'intérêt, facteurs de confusion potentiels) et on utilise des méthodes statistiques d'analyse multivariée (le plus fréquemment, on utilise dans ce contexte la régression de Poisson).

Analyse externe Il s'agit ici de comparer le risque de maladie (incidence ou décès) dans la cohorte avec celui d'une population de référence, extérieure à la cohorte. On ne peut alors calculer un risque relatif, car certaines données nécessaires ne sont pas disponibles pour la population de référence. Les comparaisons portent dans ce cas sur des rapports standardisés de mortalité (ou d'incidence), appelés SMR ou SIR, de l'anglais : *Standardised Mortality (Incidence) Ratio*. Pour cela, on calcule dans un premier temps le nombre attendu de cas, qui est le nombre qu'on aurait dû observer si les taux de mortalité (d'incidence) dans la cohorte avaient été les mêmes que ceux de la population générale prise comme référence, en fonction du sexe, des classes d'âge et des années d'observation concernées par l'étude. Le SMR (SIR) est le rapport du nombre effectivement observé de décès (de cas) pour une cause donnée au nombre attendu. Pour des raisons de commodité de lecture, on

multiplie habituellement par 100 le rapport ainsi obtenu, ce qui permet d'exprimer les comparaisons en pourcentage. Lorsqu'un SMR (SIR) est supérieur à 100, on parle de surmortalité (surincidence) pour la cause considérée dans la cohorte par rapport à la population de référence ; lorsque le SMR (SIR) est inférieur à 100, on parle de sous-mortalité (sous-incidence) pour la cause considérée dans la cohorte par rapport à la population de référence.

Le « *healthy worker* » effect

Un problème souvent évoqué dans les études de cohorte est la comparabilité de la cohorte et de la population générale de référence, pour les facteurs autres que l'exposition d'intérêt. En milieu professionnel, ce problème est décrit sous le terme d'« effet du travailleur en bonne santé » ou *healthy worker effect* (HWE). En effet, on observe, dans de nombreuses cohortes professionnelles, une mortalité toutes causes inférieure à celle de la population générale ; ceci reflète le fait que les populations de travailleurs ne sont pas strictement comparables à la population générale du même âge et du même sexe, en particulier puisque ne sont embauchés dans une entreprise que des individus en assez bonne santé pour travailler. En général, ce *biais de sélection* diminue avec la durée de suivi (temps écoulé depuis l'embauche), et la mortalité toutes causes de travailleurs après 15 ans de suivi est très proche de celle de la population générale.

Afin de remédier à ce problème, on effectue dans nombre d'études de cohorte des comparaisons internes à la cohorte (exposés/non-exposés et par niveau d'exposition), puisque les travailleurs d'une même entreprise sont généralement sélectionnés d'une manière comparable. Une autre approche consiste à choisir une population de référence externe comparable à la cohorte étudiée. Ainsi, il est recommandé d'utiliser la population de la zone géographique où est implantée l'usine où est constituée la cohorte, de préférence à la population nationale, car les taux de mortalité sont généralement plus proches au sein de la même zone ; cependant, le choix d'une population de référence locale, si elle permet d'atténuer souvent les différences socio-économiques et de modes de vie entre les populations comparées, ne permet pas de prendre en compte le HWE. C'est pourquoi il est toujours utile de procéder à des analyses du risque par des comparaisons internes à la cohorte, selon les niveaux d'exposition au sein de celle-ci.

Un phénomène de sélection voisin du HWE concerne les travailleurs de « courte durée ». Il s'agit de personnes ayant eu un emploi bref (quelques jours ou semaines ou mois) dans l'entreprise qui constitue la cohorte. Ces sujets ont souvent un comportement « social » différent de celui des travailleurs de « longue durée », notamment vis-à-vis de la santé, et sont habituellement plus fréquemment fumeurs ou buveurs, ce qui se traduit par des risques plus élevés de cancers respiratoires et digestifs, du fait de ces facteurs de risque. C'est pourquoi il est habituel, dans les études de cohorte, soit de ne pas inclure

les travailleurs de courte durée (la cohorte n'étant composée que des sujets ayant eu une durée d'emploi minimale), soit de procéder à des analyses avec et sans ces sujets.

Le HWE est un phénomène complexe. Outre l'effet de sélection initiale à l'embauche (travailleurs a priori en bonne santé), une autre de ses composantes, appelés *healthy survivor effect*, pose souvent de difficiles problèmes d'analyse : en effet, si le facteur de risque étudié est bien la cause d'un surcroît de maladie ou de décès, les travailleurs affectés aux postes exposés aux niveaux les plus élevés ont une plus forte probabilité de quitter la cohorte plus précocement (par incapacité de travailler ou par décès). De ce fait, leur niveau *cumulé* d'exposition au facteur de risque, qui est le produit du niveau moyen par la durée d'exposition, sera plus faible puisqu'ils auront finalement été exposés moins longtemps, ce qui peut rendre difficile la mise en évidence d'une relation exposition-effet.

L'enquête cas-témoins

Lorsque, pour une ou plusieurs des raisons citées plus haut, une enquête de cohorte n'est pas réalisable, on peut utiliser un modèle alternatif, théoriquement moins bien adapté à l'analyse d'une relation causale, mais qui peut être une méthode excellente quand elle est bien utilisée : l'enquête cas-témoins. Il est également fréquent qu'une enquête cas-témoins soit réalisée parmi les sujets inclus dans une cohorte, en complément de l'analyse classique de celle-ci : en effet, une enquête cas-témoins inclut un plus petit nombre de sujets qu'une enquête de cohorte, et il est alors parfois possible de recueillir des données plus nombreuses et plus précises sur les sujets de l'enquête cas-témoins (tabagisme, par exemple) dont on ne peut disposer pour tous les sujets de la cohorte : on parle alors d'enquête cas-témoins au sein d'une cohorte.

Le principe d'une enquête cas-témoins est schématiquement le suivant. Il s'agit de sélectionner un groupe de sujets atteints de la maladie étudiée : les cas (supposés représentatifs, pour l'exposition au facteur de risque, de l'ensemble des malades ayant cette pathologie), et un (ou plusieurs) groupe(s) de sujets indemnes de cette maladie : les témoins (supposés représentatifs pour l'exposition au facteur de risque de la population dont sont issus les cas). Pour chacun des sujets de l'enquête, on va rechercher des informations concernant l'exposition aux facteurs de risque (et aux facteurs de confusion éventuels) dans leur passé. Pour cette raison, on appelle souvent ces enquêtes des enquêtes rétrospectives, car l'événement étudié – la maladie – est déjà survenu quand on cherche l'exposition antérieure au facteur de risque. On va ensuite comparer l'exposition au facteur de risque chez les cas et chez les témoins.

Dans ce type d'enquête, l'épidémiologiste fixe au départ, arbitrairement, l'effectif des groupes de cas et de témoins (on peut sélectionner un témoin par

cas ; parfois, pour des raisons qui tiennent aux tests statistiques à effectuer, on a intérêt à choisir un plus grand nombre de témoins, mais rarement plus de 3 ou 4 pour un cas). Afin de faciliter la prise en compte des facteurs de confusion dans l'analyse, on peut « appairer » les témoins aux cas, notamment sur l'âge (à un cas d'un âge donné, on apparie un témoin de même âge).

Si certaines conditions sont vérifiées :

- groupe des cas représentatif, pour l'exposition au facteur de risque, des personnes atteintes de la maladie,
- groupe témoin représentatif, pour l'exposition au facteur de risque, de la population dont sont issus les cas,

il est alors possible d'estimer l'augmentation de la probabilité d'avoir la maladie quand on est exposé au facteur de risque (c'est-à-dire le risque relatif) sans connaître l'incidence, mais en comparant la fréquence de l'exposition chez les malades (les cas) et les non-malades (les témoins). On démontre que, dans ces conditions, on peut estimer une valeur du risque relatif appelée odds-ratio (OR).

Les données réunies par l'enquête permettent de dresser le tableau suivant (Tableau 3-2) et de calculer le OR :

Tableau 3-2 Calcul du odds-ratio

	Exposé	Non-exposé	Calcul
Cas	a	b	
Témoins	c	d	$OR = (a/b)/(c/d) = ad/bc$

Le OR s'interprète comme un risque relatif : si $OR = 1$, il n'y a pas d'association entre la maladie et l'exposition au facteur de risque ; si $OR = 2$ par exemple (ou 0,5), on dit que le risque de maladie parmi les exposés est deux fois plus élevé (ou deux fois plus faible) que parmi les non-exposés. On peut remarquer que si l'on a deux fois plus de témoins (par exemple) les effectifs c et d sont multipliés par 2 et le OR ne change pas.

Comme pour les enquêtes de cohorte, il est possible de calculer des OR en fonction du niveau d'exposition, pour chercher à mettre en évidence une relation exposition-effet, et il existe des méthodes statistiques permettant de tenir compte de plusieurs variables, notamment des facteurs de confusion éventuels. La méthode de référence est la régression logistique.

Significativité et puissance statistiques

Les indices épidémiologiques sur lesquels repose l'interprétation des résultats en termes de causalité (RR, SMR et SIR, OR) s'interprètent tous de la même façon, en comparant la valeur obtenue à la valeur 1 (ou 100 pour le SMR et le SIR), qui est la valeur signifiant qu'il n'existe pas d'association entre le facteur de risque et la maladie étudiés. Il s'agit cependant de variables aléatoires soumises aux lois de la fluctuation statistique. C'est pourquoi seules les valeurs qui diffèrent « significativement » de 1 (100) sont retenues pour l'interprétation des résultats. La significativité statistique d'un indice est souvent présentée sous la forme de son intervalle de confiance à 95 %. Cet intervalle, déterminé par une limite inférieure et une limite supérieure, mesure la précision de l'estimation de l'indice utilisé et donne la fourchette dans laquelle on peut le situer. Si l'intervalle de confiance contient la valeur 1 (100), l'indice n'est pas significativement différent de 1 (100), c'est-à-dire que l'exposition au facteur étudié n'est pas significativement associée à la maladie ou que la mortalité dans une cohorte n'est significativement différente de celle de la population de référence. Le tableau 3-3 donne quelques exemples pour des SMR (qui seraient de même nature pour des RR ou des OR).

Tableau 3-3 Interprétation des SMR et intervalles de confiance

Exemple	Observé	Attendu	SMR	IC à 95 %	Significativité
a	6	2,9	207	75-450	non significatif (NS)
b	30	14,5	207	139-295	significatif
c	20	14,5	137	84-213	non significatif (NS)
d	15	2,9	517	289-853	significatif
e	5	10,0	50	16-117	non significatif (NS)
f	25	50,0	50	32-74	significatif

La significativité statistique d'un SMR (SIR, RR, OR) dépend de deux paramètres :

- La taille des effectifs analysés : les exemples a et b montrent que seul le deuxième SMR est significatif, alors que les SMR ont la même valeur (207). Ceci est dû au fait que l'exemple b fait intervenir des effectifs plus importants. Il en est de même pour les exemples e et f, la sous-mortalité n'étant significative que dans le deuxième cas, où les effectifs sont les plus élevés.
- L'importance de l'écart à la valeur 100 : elle apparaît clairement dans les exemples b et c. Les nombres attendus sont identiques (14,5), mais seul le premier SMR (207) est significatif, le second étant plus proche de 100. De

plus, les exemples a et d illustrent clairement le fait que, lorsque les nombres attendus sont faibles (2,9), un SMR peut malgré tout être significatif s'il est suffisamment élevé (517).

Les exemples du tableau 3-3 illustrent la notion de puissance statistique, qui est l'aptitude à mettre en évidence une différence statistiquement significative quand il existe réellement une différence dans la population étudiée. Elle dépend de l'effectif analysé, toutes choses égales par ailleurs, comme on vient de le voir (exemples a et b ; e et f). Elle dépend aussi de la force étiologique du facteur de risque, un facteur ayant un effet puissant donnant plus facilement des résultats significatifs, toutes choses égales par ailleurs (exemple d, nettement significatif malgré un faible effectif).

La puissance d'une étude est un élément déterminant de sa validité et de son apport informationnel : la comparaison des exemples a et b montre bien qu'une étude peut s'avérer négative (ne mettant pas en évidence de résultat significatif) uniquement parce que sa puissance est insuffisante. Il faut donc se garder de considérer que la simple absence d'un excès de risque significatif signifie obligatoirement que le facteur de risque étudié n'a pas d'effet : il est possible que simplement l'étude considérée n'ait pas la puissance suffisante pour mettre en évidence un tel excès.

Afin de fixer des ordres de grandeur, on a calculé certains paramètres de puissance d'une enquête épidémiologique dans diverses situations. En effet, toutes choses égales par ailleurs, la puissance d'une étude sera d'autant plus faible que le risque relatif et le nombre de cas de cancers attendus (nombre obtenu en tenant compte de la taille de la cohorte et de la fréquence des cas dans la population de référence), sont peu élevés. Les tableaux 3-4 et 3-5 illustrent ce problème : le premier montre quel est, selon le nombre de cas attendus dans une cohorte, le risque relatif minimum susceptible d'être détecté lorsqu'on fixe la puissance au niveau conventionnel de 80 % (c'est-à-dire qu'on a 80 % de chance de mettre en évidence un excès significatif) ; le second montre la puissance effective d'une étude selon le nombre de cas « attendus » et selon le risque relatif véritable dans la population.

Il est donc nécessaire de se référer aux ordres de grandeur cités pour interpréter les résultats « négatifs » (c'est-à-dire se traduisant par l'absence d'un risque observé significativement augmenté en association avec l'exposition aux fibres) dans les études analysées dans ce rapport.

Si l'incidence des cancers du poumon et des mésothéliomes est du même ordre de grandeur dans les pays industrialisés où se situent les cohortes prises en compte dans ce rapport, un problème particulier se pose pour l'interprétation des résultats concernant les cancers des voies aéro-digestives supérieures, du fait de très grandes différences d'incidence selon les pays. S'ils sont relativement rares dans la plupart des pays, les pays européens de langue latine présentent une situation particulière, comme le montre le tableau 3-6, où figurent les taux d'incidence observés dans différents pays.

Tableau 3-4 Risque relatif minimum détectable en fonction du nombre de cas attendus pour une puissance de 80 % et un risque α 5%

Nb. de cas attendus	RR
1	5,52
2	3,95
3	3,03
4	2,84
5	2,50
10	1,92
15	1,79
20	1,67
30	1,51
40	1,45
50	1,39
100	1,27

Tableau 3-5 Puissance (en pourcentage) en fonction du nombre de cas attendus et du risque relatif

Nb de cas attendus	RR = 1,5	RR = 2	RR = 3
1	7	14	35
2	8	21	55
3	17	39	79
4	15	41	84
5	22	54	93
10	43	84	100
15	49	92	100
20	60	97	100

En 1990, l'incidence annuelle des cancers du larynx chez les hommes était, en Italie et en France, environ le double de l'incidence observée dans la plupart des autres pays européens et aux États-Unis. Pour la même période, l'incidence annuelle des cancers de la cavité buccale et du pharynx chez les hommes était en France beaucoup plus élevée que dans le reste de l'Europe et aux États-Unis. Il apparaît donc que la puissance des études concernant les cancers des voies aéro-digestives supérieures peut être variable selon les pays, le nombre de cas attendus (donc la puissance) pouvant être nettement différent pour des cohortes de taille voisine, ce qui doit être considéré lorsqu'on examine les résultats concernant les différentes cohortes prises en compte dans ce rapport.

Tableau 3-6 Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Taux d'incidence annuels masculins pour 100 000 standardisés sur la population-type mondiale dans quelques pays (1990). Source : IARC

Pays	Larynx	Cavité buccale et pharynx
France	15,6	35,1
Italie	10,1	16,7
États-Unis	7,2	8,1
Canada	6,3	13,0
Allemagne	5,5	17,1
Danemark	5,5	9,9
Grande-Bretagne	4,4	5,7
Finlande	3,3	7,5
Norvège	3,1	8,0
Suède	2,5	6,8

Prise en compte du temps

Les cancers provoqués par l'exposition à des facteurs environnementaux se déclenchent après un temps de latence long. Ce temps de latence est variable selon les cancers ; ainsi, pour les cancers du poumon, on admet qu'un temps de latence minimal de 10 ans est nécessaire. Ceci doit être pris en compte lors de l'analyse, pour deux raisons.

Un cancer qui survient chez un sujet avant que le temps de latence entre le début de l'exposition et la survenue du cancer soit écoulé ne pourra pas être imputé au facteur environnemental étudié. Il est donc habituel de ne pas prendre en considération les cas de cancer survenus avant une période de latence suffisante entre la date du début de l'exposition et celle de la survenue du cancer.

Pour la même raison, on admet que l'exposition au facteur de risque étudié ne peut être la cause d'un cancer avant une durée suffisante pour que l'effet cancérigène puisse s'exprimer. C'est pourquoi on ne tient pas compte des expositions qui ont eu lieu dans la période (dont la définition est variable selon les cancers) qui précède la survenue du cancer, en procédant à un « décalage » des variables d'exposition (*lagging* en anglais).

On doit également considérer que le facteur de risque étudié peut se comporter comme un cancérigène complet, comme un facteur initiateur ou comme un facteur promoteur. La période pertinente à prendre en compte pour juger d'un effet cancérigène n'est pas la même selon le rôle du facteur, et on peut vouloir analyser de façon privilégiée des expositions précoces ou plus tardives.

C'est pourquoi il est habituel de définir des fenêtres temporelles d'exposition, et d'analyser les risques en fonction des expositions survenues à différents moments (les 10 premières années après le début de l'exposition, les expositions survenues 20 ans après le début, etc).

Description des études épidémiologiques sur l'exposition aux fibres de substitution

Études prises en compte

Parmi les études prises en compte, les plus informatives ont été réalisées dans des cohortes de travailleurs du *secteur de la production* de fibres artificielles. En effet, comme on l'a vu, ce n'est que dans ce contexte qu'il est possible de disposer de groupes de travailleurs qui n'ont été exposés qu'à un seul type de fibres et d'évaluer les niveaux d'exposition aux fibres de ces travailleurs. Il faut cependant noter que les niveaux d'exposition aux fibres dans l'industrie de production ont été assez faibles.

Les études sont du type cohorte ou cas-témoins au sein d'une cohorte. Certaines études cas-témoins ont été réalisées parallèlement à une étude de cohorte. D'autres études cas-témoins ne concernent qu'une sous-cohorte incluse dans une étude de cohorte plus vaste, ou des cohortes ne faisant pas l'objet d'une analyse de cohorte spécifique. Les études sont présentées selon le type de fibre :

- fibres de roche et de laitier, ces deux types étant indiscernables,
- fibres de verre (à l'exclusion des fibres en filament continu),
- filaments continus,
- fibres de céramique.

Les deux principales études de cohorte publiées incluent des sous-cohortes correspondant à des usines dont la production est différente (fibres fabriquées à partir de roche, de laitier ou de verre, fibres de verre en filament continu). Présentées d'abord globalement, ces études sont ensuite analysées dans les différentes sections de ce chapitre.

Très peu d'études concernent d'autres types de fibres que ceux évoqués ci-dessus. Une seule étude de cohorte portant sur les travailleurs exposés à la wollastonite est disponible. Concernant les fibres d'origine organique, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées aux travailleurs exposés à la cellulose. Cependant, ces études n'ont pas été prises en compte dans la synthèse car aucune information n'est fournie sur l'exposition aux fibres de cellulose. Toute interprétation des résultats par rapport à un effet potentiel des fibres elles-mêmes était donc impossible. En revanche, deux études sur les

travailleurs de la canne à sucre ont été prises en compte. Bien que les fibres issues de la canne à sucre ne soient pas utilisées comme substitut à l'amiante, ces études sont toutefois les seules qui peuvent donner quelques informations sur les effets de fibres d'origine organique.

Deux études portant sur des travailleurs impliqués dans l'utilisation de fibres artificielles ont été examinées. Il n'est pas possible dans ces études de connaître le type de fibre auquel ont été exposés les travailleurs.

Deux études cas-témoins en population générale ont été également prises en compte. Ces études ne permettent pas non plus de différencier les expositions en fonction du type de fibre.

Certaines études qui sont en cours depuis longtemps ont fait l'objet de publications successives. Habituellement, nous avons utilisé la publication disponible la plus récente, en faisant parfois des emprunts à des publications plus anciennes quand elles comportent des résultats qui ne sont pas repris par la suite.

Industrie de production

Études concernant plusieurs types d'industrie

Étude multicentrique américaine (étude C.M. USA)¹

Une étude de cohorte a été mise en place dans 15 usines aux États-Unis (Marsh *et al.* 1990, 1996) (Tableau 3-7A et B). La section laine de roche et laine de laitier, qui a récemment été suivie de 1945 jusqu'en 1989, comprend 3 478 travailleurs de six usines, correspondant à 88 000 personnes-années. La cohorte N comprend 3 035 travailleurs de cinq usines employés pendant au moins un an entre 1945 et 1986 (68 517 personnes-années) ; la cohorte O correspond aux travailleurs de l'usine 17 (443 sujets) employés pendant au moins un an entre 1945 et 1963 (14 257 personnes-années). La section laine de verre comprend 11 380 travailleurs de huit usines (Tableau 3-10). La section filament continu comprend 3 435 travailleurs de trois usines, dont deux produisent aussi de la laine de verre (Tableau 3-11).

La période d'emploi des travailleurs dans les usines de laine de verre et de filaments continus est d'au moins un an entre 1945 et 1963 ; les sujets ont été suivis jusqu'en 1985. La répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche est donnée ci-dessous (Tableau 3-7B).

L'évaluation de l'exposition aux fibres et à neuf autres agents, y compris l'amiante, dans les cinq usines de la cohorte N de la section laine de roche et laine de laitier a fait l'objet d'une étude détaillée prenant en compte les

1. C.M. USA : Cohorte multicentrique américaine.

Tableau 3-7A Industrie de production de fibres — Laine de roche et laine de laitier

Étude	Pays	Restrictions	Réf.	Usines	Salariés	Personnes-années	Période d'emploi	Suivi ; % succès	Commentaires
C.M. USA ¹	États-Unis	—	Local, National	6	3 478	82 774	1945-78 1 an ³	1945-90 ; 100 %	Évaluation détaillée de l'exposition sur 3 035 salariés de 5 usines
C.M. Europe ²	Danemark, Norvège, Suède, Allemagne	—	National	7	4 912	114 228	1940-77 1 an ³	1940-91 ; 98 %	

1 : Marsh *et al.* 1996 — 1990. Enterline *et al.* 1987 — 1984 — 1983.

2 : Boffetta *et al.* 1997 — 1995 — 1992. Simonato *et al.* 1987 — 1986. Olsen *et al.* 1986. Claude and Frentzel-Beyme 1986. Andersen and Langmark 1986. Westerholm and Bolander 1986. Plato *et al.* 1995. Saracci *et al.* 1984.

3 : Durée minimum d'emploi.

Tableau 3-7B Répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche dans la cohorte C.M. USA

Étude	Temps écoulé depuis l'embauche		
	1-19 ans	20-29 ans	30 ans et plus
C.M. USA — Laine de roche/laitier			
Cohorte N	44 090	14 636	9 791
Cohorte O	7 345	3 531	3 381
C.M. USA*			
Laine de verre + filaments continus	250 294	99 078	36 552

* Enterline 1987.

caractéristiques de la production et les données disponibles d'hygiène industrielle. Cette évaluation a donné lieu à des estimations quantitatives ou qualitatives, selon la période, l'usine et les départements, permettant ainsi de disposer d'une évaluation rétrospective des expositions au niveau individuel (les résultats détaillés ne sont pas encore disponibles).

Une étude cas-témoins a également été conduite dans la cohorte laine de roche et laine de laitier sur 78 cas de cancer du système respiratoire, et 132 témoins décédés appariés aux cas sur l'âge et l'ethnie. Pour chaque sujet, un entretien téléphonique ou un questionnaire postal adressé à un membre de la famille a permis d'appréhender la consommation de tabac et l'histoire professionnelle complète du sujet. Le taux de réponse était de 96 % et 88 %, respectivement chez les cas et les témoins.

Étude multicentrique européenne (étude C.M. Europe)²

Une étude de cohorte a été établie dans les années 1970 au CIRC à Lyon (Boffetta *et al.* 1995, 1997). Elle comprend les travailleurs de 13 usines situées dans sept pays d'Europe, employés entre la date de début de production (qui varie entre le début des années trente et la fin des années quarante) et 1977. Le nombre total de travailleurs dans la cohorte est de 22 002. Cependant, une grande partie des travailleurs a été employée pendant moins d'un an ; ces travailleurs ont une mortalité augmentée par rapport aux autres membres de la cohorte et peuvent induire un biais de sélection. C'est la raison pour laquelle ils ont été exclus de la plupart des analyses récentes. Si on se limite aux travailleurs ayant une durée d'emploi de plus d'un an, la cohorte comprend 4 912 travailleurs dans sept usines de laine de roche situées au Danemark, en Norvège, en Suède et en Allemagne (114 000 personnes-années), 6 936 travailleurs dans cinq usines de laine de verre situées en Finlande, en Norvège, en Suède, au Royaume-Uni et en Italie (168 000 personnes-années), et 1 940 travailleurs (35 000 personnes-années) dans deux usines de filaments de verre au Royaume-Uni et en Italie (l'usine italienne est la même que celle dans la cohorte de fibres de verre) (Tableau 3-7A, 3-10 et 3-11). La répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche est présentée dans le tableau 3-7C.

Certaines usines de laine de roche ont aussi produit de la laine de laitier pendant des périodes relativement courtes. Le suivi de mortalité couvre la période du début d'emploi jusqu'à 1990 ou 1991 (sauf pour l'usine de filament du Royaume-Uni : 1984) ; un suivi d'incidence des cancers a également été mis en place dans les quatre pays nordiques.

Il n'y a pas de données fiables sur les niveaux d'exposition rétrospective aux fibres ou à d'autres agents. Les niveaux des fibres dans les usines de laine de roche et laine de verre à la fin des années 1970 étaient inférieurs à 1 f/ml et,

Tableau 3-7C Répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche dans la cohorte C.M. Europe

	Temps écoulé depuis l'embauche		
	1-19 ans	20-29 ans	30 ans et plus
C.M. Europe - laine de roche/laitier			
durée d'emploi < 1 an	87 580	14 448	2 952
durée d'emploi ≥ 1 an	81 557	22 603	10 066
C.M. Europe - laine de verre			
durée d'emploi < 1 an	18 818	3 714	1 552
durée d'emploi ≥ 1 an	116 074	31 827	19 771
C.M. Europe - filaments continus			
durée d'emploi < 1 an	24 387	1 365	0
durée d'emploi ≥ 1 an)	31 131	3 881	281

dans la plupart des cas, inférieurs à 0,1 f/ml ; les niveaux dans les usines de filaments étaient d'un ordre de grandeur plus faible. Deux méthodes ont été appliquées pour estimer l'exposition aux fibres dans le passé :

- Division de la période de production en trois phases technologiques avec un niveau d'exposition aux fibres décroissant (pour la production de laine de roche et laine de verre seulement) :
 - phase ancienne, pendant laquelle 1) les fibres étaient produites dans des locaux fermés où les travailleurs entraient pour les découper et les extraire, et 2) il n'y avait pas d'utilisation de liants (cette phase n'a pas eu lieu dans toutes les usines et en général couvre une petite proportion des personnes-années) ;
 - phase intermédiaire pendant laquelle ni les conditions de la phase ancienne ni celles de la phase récente n'étaient satisfaites ;
 - phase récente, pendant laquelle les méthodes modernes de production à cycle continu étaient mises en place.
- Mise au point d'un modèle mathématique du niveau annuel des fibres dans les usines de laine de roche (Krantz *et al.* 1991), basé sur des mesures prises à la fin des années 1970 ainsi que sur cinq facteurs de correction (niveau de production, diamètre des fibres, ventilation, ..., niveau de contact manuel avec les fibres pendant la production).

Très peu d'informations sont disponibles dans cette étude sur l'exposition à d'autres cancérogènes connus ou potentiels ; il y a eu une exposition limitée à l'amiante dans la plupart des usines ; le laitier utilisé pendant une courte période dans l'usine danoise contenait de l'arsenic ; il y a eu exposition possible au formaldéhyde dans quelques usines. L'usine allemande semble cependant être différente des autres, à cause de la présence de lignes parallèles de production, en particulier la production de matériaux isolants en liège,

avec une exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et une exposition à l'amiante probablement plus importante qu'ailleurs.

Les résultats propres à chaque pays de cette étude ont fait l'objet d'articles spécifiques. On peut citer, en particulier, une analyse spécifique concernant un groupe de travailleurs exposés à des fibres ultra-fines dans l'usine anglaise de laine de verre (Gardner *et al.* 1988) ainsi qu'une analyse d'incidence des cancers dans les usines suédoises. Cette analyse a utilisé une modification du modèle mathématique d'exposition aux fibres dans le passé, qui prend en compte le département de travail (Plato *et al.* 1995).

Études spécifiques laine de roche et laine de laitier

Étude cas-témoins américaine

Une étude cas-témoins (Wong *et al.* 1991) sur le cancer du poumon a été menée dans neuf usines américaines de laine de laitier, dont quatre sont aussi incluses dans l'étude C.M. USA (Tableau 3-8). Soixante et un décès par cancer du poumon ont été identifiés parmi 4 841 travailleurs suivis entre 1970 et 1989. Seulement 55 cas ont été inclus dans l'étude. Les témoins (N = 98) ont été choisis parmi les autres travailleurs décédés et appariés aux cas sur l'âge, l'usine et l'ethnie.

Tableau 3-8 Études cas-témoins dans la cohorte C.M. USA — Laine de laitier

Étude	Usines	Cas	Témoins	Critères d'appariement	Période	% de succès Sources d'information	Commentaires
Américaine	9	55 cancers du poumon	98 décédés	Age-race-usine	1970-89	90 Interviews des familles et fichiers	4 usines incluses dans l'étude C.M. USA

Wong *et al.* 1991.

Le niveau d'exposition aux fibres de chaque emploi a été estimé à partir de mesures prises dans les années 1970 (0-0,25 f/ml). L'exposition cumulée aux fibres des cas et des témoins a été calculée à partir de ces données. Une interview sur le tabagisme et l'histoire professionnelle en dehors de l'industrie des fibres a également été réalisée auprès des familles. Il n'y a pas eu de mesure d'exposition à d'autres agents professionnels.

Niveaux d'exposition dans les usines de laine de roche et laine de laitier

La plupart des usines qui produisent des fibres de laine de roche fonctionnent ou ont fonctionné depuis des décennies. Les usines qui composent les cohortes américaines ont commencé à fonctionner entre 1929 et 1948 ; les usines

européennes entre 1937 et 1950. Cependant aucune mesure de la concentration atmosphérique en fibres « respirables » n'a été réalisée, dans aucune usine, avant la fin des années 1970. Il semble exister un consensus pour admettre que les niveaux d'exposition étaient plus élevés dans le passé (jusqu'aux années 1950 environ) dans toutes les usines, du fait de l'absence de produits liants dans le processus de production qui n'ont été introduits que plus tardivement, et qui ont pour effet de diminuer la dispersion des fibres dans l'atmosphère, ainsi qu'en raison de nombreuses opérations de manutention manuelle qui ont été par la suite automatisées. Des tentatives ont été faites, aux États-Unis et en Europe, pour reconstituer rétrospectivement les niveaux d'exposition anciens. Ces tentatives reposent sur des méthodes diverses, utilisant des documents d'archives, la mémoire des ingénieurs et des opérateurs, etc. Des simulations expérimentales de la production de laine de roche ou de laitier dans des conditions similaires à celles des années 1940 ont également été effectuées (Cherrie *et al.* 1987). L'ensemble de ces évaluations rétrospectives permet de proposer des valeurs d'exposition vraisemblables, mais dont la validité ne peut être vérifiée. Les résultats des mesures effectuées et des évaluations rétrospectives montrent que les niveaux d'exposition ont toujours été très faibles, comparativement à ce qui a existé dans l'industrie de la production et de la transformation de l'amiante. On peut donc caractériser globalement les expositions aux fibres comme de niveau faible (comparativement à ce qui a existé pour l'amiante), et relativement stable à une période donnée, comme dans le temps (malgré la remarque ci-dessus concernant des niveaux habituellement plus élevés avant les années 1950). Il faut cependant noter que, d'une usine à l'autre, les concentrations moyennes varient sensiblement, même si tous les niveaux sont faibles. Cette stabilité des expositions se concrétise ainsi dans la cohorte européenne par un coefficient de corrélation très élevé (0,92) entre les valeurs d'exposition cumulée des individus et la durée d'emploi (Consonni *et al.* 1996). Une des conséquences de cette relative homogénéité est que l'étendue des niveaux d'exposition est particulièrement resserrée, ce qui rend difficile la mise en évidence de relations de type exposition-effet.

Études spécifiques concernant la laine de verre

Étude cas-témoins dans l'usine de Newark

Une étude cas-témoins (Chiazze *et al.* 1992) sur les décès par cancer respiratoire et maladies respiratoires non néoplasiques a été conduite chez les travailleurs d'une des usines également incluse dans l'étude multicentrique américaine C.M. USA (Tableau 3-9). En 1982 on dénombrait 178 décès par cancer respiratoire, dont 166 par cancer du poumon. Les témoins étaient des travailleurs décédés pour d'autres causes et appariés aux cas sur l'âge. Le nombre de cas inclus dans l'étude était de 152 (86 %), dont 144 avec un

Tableau 3-9 Étude cas-témoins dans la cohorte — Laine de verre

Étude	Usines	Cas	Témoins	Critères d'appariement	Période	% de succès Sources information	Commentaires
Newark ¹	1	164 cancers du poumon	260 décédés	Age	1940-82	74, Interview des familles	Usine incluse dans l'étude C.M. USA

1 : Chiazzo *et al.* 1992 — 1995.

cancer du poumon ; le nombre de témoins était de 276 (68 % taux de réponse). Les familles ont été interrogées sur l'histoire professionnelle et résidentielle ainsi que sur la consommation de tabac des cas et des témoins.

Étude française

Une étude de cohorte a été menée sur 1 374 travailleurs d'une usine française de laine de verre, employés pendant au moins un an entre 1975 et 1984 (Moulin *et al.* 1986) (Tableau 3-10). L'incidence des cancers a été déterminée pour la même période et comparée avec les données de trois registres régionaux de cancer. Sept % des sujets ont été perdus de vue lors du suivi.

Étude canadienne

Une étude de cohorte a été conduite au Canada chez 2 557 travailleurs ayant une durée d'emploi de trois mois minimum dans une usine de laine de verre entre 1955 et 1977 (Shannon *et al.* 1987) (Tableau 3-10). Le suivi a été réalisé jusqu'en 1984 (43 000 personnes-années). Les auteurs n'ont pas essayé de quantifier l'exposition aux fibres des membres de la cohorte. Aucune information sur d'autres expositions n'est disponible dans cette étude.

Données d'exposition

Les usines de laine de verre qui sont incluses dans les cohortes étudiées ont commencé leur production entre 1938 et 1952 aux États-Unis, entre 1933 et 1946 en Europe. Comme pour les usines de laine de roche, les premières mesures de concentrations atmosphériques de fibres respirables ont été effectuées dans la fin des années 1970, et les expositions plus anciennes ont été reconstituées rétrospectivement. Les niveaux mesurés ou évalués rétrospectivement sont particulièrement faibles, même si on les compare aux niveaux des usines de laine de roche. Dans la cohorte américaine, l'intensité moyenne est de 0,039 f/ml (écart-type : 0,001), l'exposition cumulée moyenne de 4,74 f/ml × mois (écart-type : 0,088), et la durée moyenne d'exposition est de 12,4 années (écart-type : 0,097). Les niveaux d'exposition aux fibres de laine de verre sont donc sensiblement moins élevés que dans les usines de laine de roche. Dans la cohorte canadienne, les mesures réalisées en 1978 montrent une concentration moyenne inférieure à 0,1 f/ml, les niveaux maximum mesurés ne dépassant pas 0,2 f/ml. Dans la cohorte européenne, des mesures ont

Tableau 3-10 Industrie de production de fibres — Laine de verre

Étude	Pays	Restrictions	Référence	Usines	Salariés	Personnes-années	Période emploi	Suivi % de succès	Commentaires
C.M. USA ¹	USA	—	Locale	8	11 380	NP	1945-63 1 an ⁵	1945-85 98	2 usines produisent aussi des filaments continus
C.M. Europe ²	Finlande, Norvège, Suède, Royaume-Uni, Italie	—	Nationale	5	6 936	167 675	1940-77 1 an ⁵	1940-91 98	Une usine produit aussi des filaments continus
France ³	France	Hommes	Régionale	1	1 495	NP	1975-84 1 an ⁵	1975-84 93	
Canada ⁴	Canada	Hommes	Régionale	1	2 557	43 216	1955-77 3 mois ⁵	1955-84 97	

NP : non précisé

1 : Marsh *et al.* 1990. Enterline *et al.* 1987 — 1984 — 1983.

2 : Boffetta *et al.* 1997 — 1995 — 1992. Simonato *et al.* 1987 — 1986. Andersen and Langmark 1986. Westerholm and Bolander 1986. Plato *et al.* 1995. Saracci *et al.* 1984. Teppo and Kojonen 1986. Bertazzi *et al.* 1986. Gardner *et al.* 1986 — 1988.

3 : Moulin *et al.* 1986.

4 : Shannon *et al.* 1987 — 1984.

5 : Durée minimum d'emploi.

été réalisées en 1977-80. Les niveaux observés sont du même ordre de grandeur qu'aux États-Unis, comme le montre une étude comparative des niveaux de concentration de fibres dans les cohortes américaines et européennes, publiée en 1986 (Cherrie *et al.* 1986). Les données disponibles montrent que, comme la laine de roche, les niveaux d'exposition sont stables, même si on observe des différences inter-usines, sans pics fréquents, et qu'ils se situent dans une fourchette de variation étroite.

Fibres de céramiques

Une étude américaine existe, mais le rapport détaillé de cette étude n'est pas encore disponible.

Filaments continus

Étude de cohorte américaine

Une étude de cohorte (Chiazze *et al.* 1997) a été menée chez 4 631 travailleurs, employés pendant au moins un an entre 1951 et 1991 dans une usine américaine de filaments continus (Tableau 3-11). Le suivi concernait la même période (1951-1991) et a été complété pour 96 % des membres de la cohorte. Le nombre de décès attendu a été calculé à partir des taux de mortalité nationaux et locaux.

L'exposition aux fibres de verre et à d'autres agents, y compris l'amiante et les fibres de céramique, a été estimée pour différentes périodes et lieux de travail par un groupe d'experts ; des données d'hygiène industrielle étaient disponibles pour 1970. La majeure partie des fibres dans l'usine avaient un diamètre de 10 µm ou plus ; toutefois, un groupe de 75 travailleurs avait été employé entre 1963 et 1968 dans la production de fibres fines ; ce groupe a été analysé séparément.

Une étude cas-témoins a également été conduite chez 47 membres de la cohorte décédés d'un cancer du poumon, les témoins étant des travailleurs appariés aux cas sur l'âge et la survie à la date du décès du cas. Un entretien téléphonique a été fait avec les cas et les témoins (ou les familles) pour appréhender leur histoire professionnelle complète et leur consommation de tabac et d'alcool. Le taux de réponse dans l'étude cas-témoins était de 77 %.

Étude canadienne

Cette étude (Shannon *et al.* 1990) inclut 1 465 travailleurs, employés pendant au moins un an dans une usine canadienne de filaments continus entre 1951 et 1986 (Tableau 3-11). Le suivi a eu lieu pour la même période (1951-1986) ; 4 % des membres de la cohorte ont été perdus de vue ; le nombre de décès attendus a été estimé à partir de la population de la province d'Ontario.

Tableau 3-11 Industrie de production de fibres — Filaments continus

Étude	Pays	Ref.	Usines	Salariés	Personnes-années	Période d'emploi Durée minimum	Suivi % succès	Commentaires
C.M. USA ¹	USA	L	3	3 435	NP	1945-63 1 an	1945-85 98 %	Deux usines produisent aussi de la laine de verre
C.M. Europe ²	Royaume Uni, Italie	N	2	1 940	35 293	1940-77 1 an	1940-91 98 %	Une usine produit aussi de la laine de verre
Caroline du Sud ³	USA	N, L	1	4 631	114 730	1951-91 1 an	1951-91 96 %	Résultats également sur les fibres de céramiques
Canada ⁴	Canada	R	1	1 465	28 214	1951-86 1 an	1951-86 96 %	

NP : non précisé ; L : Local ; N : national ; R : régional

1 : Marsh *et al.* 1996 — 1990. Enterline *et al.* 1987 — 1984 — 1983.

2 : Boffetta *et al.* 1997 — 1995. Simonato *et al.* 1987 — 1986. Saracci *et al.* 1984. Bertazzi *et al.* 1986. Gardner *et al.* 1986.

3 : Chiazzese *et al.* 1997a — 1997b.

4 : Shannon *et al.* 1990.

Il n'y a pas de données d'hygiène industrielle avant 1978 ; le niveau d'exposition aux poussières dans les différents postes de travail a été estimé sur une échelle ordinale par un groupe d'experts.

Industrie d'utilisation

Production de maisons préfabriquées

L'étude incluait 2 807 travailleurs de 11 usines suédoises de maisons préfabriquées en bois, employés au moins un an avant 1971 (Gustavsson *et al.* 1992). Le suivi a été réalisé entre 1969 et 1988 pour la mortalité et entre 1969 et 1985 pour l'étude de l'incidence des cancers. Les taux locaux ont été utilisés comme référence pour la mortalité, et les taux nationaux pour l'incidence. 2 % des sujets ont été perdus de vue. Ces usines ont utilisé la laine de roche ou la laine de verre à partir des années 1950 (1968 pour une usine).

Bâtiment

Une grande cohorte de travailleurs du bâtiment (Engholm *et al.* 1987) a été établie en Suède, à partir des visites sanitaires périodiques auxquelles ces travailleurs étaient appelés dans le cadre d'un système de surveillance de

santé. 135 026 travailleurs ont été vus au moins une fois entre 1971 et 1974 ; à cette occasion, ils ont rempli un questionnaire donnant des informations sur leur type de travail et leurs expositions ainsi que sur leur consommation de tabac. Les sujets ont été suivis jusqu'en 1983 (1 400 000 personnes-années, taux de succès d'environ 100 %) ; leur mortalité a été comparée à celle du pays entier. Une étude cas-témoins a aussi été menée sur 424 cas de cancer du poumon, 23 cas de mésothéliome de la plèvre (pas de description des témoins). L'exposition aux fibres et à l'amiante a été évaluée à partir des réponses au questionnaire (52 145 sujets ont confirmé avoir été exposés aux fibres) et, pour l'étude cas-témoins, sur la base de la probabilité et l'intensité d'exposition de leurs lieux de travail.

Autres fibres

Fibres de cellulose

Une étude de cohorte a été réalisée dans l'industrie de la production de fibres de cellulose (Lanes *et al.* 1990). Cependant, l'objectif de cette étude était d'étudier les effets de l'exposition au chlorure de méthylène. La cohorte a donc été définie en fonction de cet objectif, et aucune information n'est fournie sur l'exposition aux fibres de cellulose. Cette étude n'a donc pas été incluse dans la synthèse. De même, les études portant sur les travailleurs de l'industrie de la pâte à papier (Solet *et al.* 1989 ; Thoren *et al.* 1989 ; Band *et al.* 1997) n'ont pas été analysées dans ce rapport, car elles n'apportent aucune information sur les effets éventuels des fibres de cellulose sur la santé : seuls les divers agents chimiques présents dans cette industrie sont étudiés, la notion d'exposition aux fibres de cellulose n'est jamais envisagée et a fortiori aucune donnée d'exposition à ces fibres n'est disponible

Industrie de la canne à sucre

Étude en Floride

Une étude cas-témoins sur le cancer du poumon et le mésothéliome de la plèvre a été menée en Floride entre 1989 et 1990 (Brooks *et al.* 1992). Les séries de cas comprenaient tous les malades diagnostiqués avec un mésothéliome entre 1981 et 1989 parmi les habitants de quatre comtés produisant de la canne à sucre, et tous les malades avec un diagnostic de cancer du poumon entre 1985 et 1989 dans la partie rurale des mêmes comtés. Les témoins ont été sélectionnés à partir de la numérotation téléphonique au hasard et appariés aux cas sur l'âge et l'ethnie. Le taux de réponse était de 81 % pour les cas de cancer du poumon et de 62 % pour les cas de mésothéliome, pour un total de 98 cas de cancer du poumon et 44 cas de mésothéliome (et le même nombre de témoins). Près de 90 % des interviews concernant les cas ont été

faits avec les familles (le taux de réponse et l'identité des personnes interrogées ne sont pas disponibles pour les témoins). L'interview téléphonique a pris en compte l'histoire professionnelle et résidentielle, ainsi que le tabagisme et la nutrition.

Étude à Hawaii

Une étude cas-témoins a été conduite à Hawaii parmi les cas de mésothéliome enregistrés par le registre local des cancers entre 1960 et 1987 (Sinks *et al.* 1994) ; les témoins ont été choisis parmi les autres cas de cancer inclus dans le registre, à l'exclusion des cas de cancer du larynx, poumon et estomac ; ils ont été appariés aux cas sur l'âge, la période de diagnostic et le sexe. Le nombre de cas était de 93, le nombre de témoins 207. L'exposition étudiée concernait l'emploi dans l'industrie de la canne à sucre, déterminé à partir des certificats de décès, du recensement de 1942 et des fichiers de syndicats. L'autre exposition prise en compte était celle à l'amiante, déterminée à partir des mêmes sources d'information.

Wollastonite

Étude finlandaise

Une étude a été menée chez 238 travailleurs finlandais, employés pendant au moins un an dans une carrière de wollastonite entre 1923 et 1980 (Huuskonen *et al.* 1983a). Les concentrations moyennes en fibres variaient en 1981 de 5,1 f/ml à 33 f/ml, les concentrations en poussières totales de 0,3 à 67 mg/m³, la fraction respirable contenant 15 % de wollastonite et 3 % de quartz (Huuskonen 1983b).

Études cas-témoins en population

Étude de Montréal

Une étude cas-témoins a été menée à Montréal chez les hommes de 35 à 70 ans atteints d'un cancer diagnostiqué entre 1979 et 1985 (Siemietycki, 1991) dans 19 hôpitaux (11 localisations principales). Au total, 3 730 cas (taux de réponse : 82 %) ont été inclus dans l'étude. Deux groupes témoins ont été utilisés : 553 témoins de population générale (taux de réponse : 72 %) ; les sujets atteints d'une tumeur d'une autre localisation que celle étudiée. Chaque sujet a été interrogé en détail sur son histoire professionnelle ; les questionnaires ont été revus par un groupe d'experts qui a évalué les expositions à 293 agents, parmi lesquels la laine de roche (5 % des sujets considérés comme exposés) et la laine de verre (5 %).

Étude cas-témoins cancer du larynx

130 Cette étude, coordonnée par le CIRC et menée en Espagne, Italie, Suisse et

France dans les années 1980, porte sur 1 010 hommes atteints d'un cancer du larynx ou de l'hypopharynx et 2 176 témoins de population générale (Ber-rino, 1993). Leur histoire professionnelle a été recueillie à partir de 1945. Une matrice emploi-exposition a été utilisée pour estimer les expositions profes-sionnelles à 13 agents, dont les fibres minérales artificielles.

Cancer

Les différentes études ont été analysées en fonction de la catégorie de fibres :

- laine de roche/laine de laitier,
- laine de verre,
- filaments continus,
- autres fibres,
- expositions mixtes.

La dernière catégorie regroupe les études pour lesquelles il n'était pas possible de distinguer les expositions selon le type de fibre (industrie d'utilisation, études cas-témoins en population générale). Aucun résultat épidémiologique sur les fibres de céramique n'est disponible à ce jour.

Pour chaque catégorie de fibres, les résultats sont discutés successivement pour les cancers suivants :

- cancers de la trachée, des bronches et du poumon, désignés simplement par la suite « cancer du poumon »,
- mésothéliomes,
- cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), comprenant les can-cers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx,
- autres localisations de cancer.

Pour porter un jugement sur l'effet cancérigène potentiel d'un facteur profes-sionnel à partir d'études de cohorte, plusieurs étapes sont nécessaires. Il est d'abord nécessaire de vérifier l'existence d'un excès de cancer au sein de la cohorte par rapport à une population de référence (SMR ou SIR significative-ment supérieur à 100). L'observation d'un excès de cancer peut être expliquée par divers facteurs personnels ou professionnels, notamment pour le cancer du poumon par une plus forte consommation tabagique des travailleurs des cohortes comparativement à la population générale, ou l'exposition à des cancérigènes d'origine professionnelle, qu'il s'agisse des fibres étudiées ou d'autres facteurs présents dans l'environnement professionnel.

Lorsqu'un excès de cancer du poumon est observé, il faut donc s'efforcer de vérifier si un excès de consommation de tabac dans la cohorte étudiée peut suffire à l'expliquer. On peut procéder par comparaison des consommations de tabac entre la cohorte et une population externe de référence, ou de façon interne à la cohorte par la prise en compte de la consommation de tabac des

sujets qui la composent (ce qui implique qu'on dispose de données individuelles de consommation de tabac dans la cohorte) ; lorsqu'on ne dispose pas de données de consommation de tabac, on peut tenter d'évaluer le rôle potentiel de ce facteur de façon indirecte (notamment par l'analyse de diverses pathologies associées à la consommation de tabac). Pour d'autres localisations de cancer, le rôle d'autres facteurs de confusion potentiels (par exemple l'alcool pour le cancer du larynx) peut être évalué de manière similaire.

Il faut aussi vérifier, lorsque des données sont disponibles, si l'exposition à d'autres cancérogènes présents dans l'environnement de travail (amiante, arsenic, etc.) est susceptible d'expliquer l'excès de cancer observé.

Enfin, il faut vérifier si c'est bien l'exposition aux fibres elles-mêmes qui est associée au risque de cancer, en étudiant les relations avec des indicateurs du niveau d'exposition, directs ou indirects, ceci en tenant compte le cas échéant des autres cancérogènes identifiés.

La démarche est analogue pour les enquêtes cas-témoins : vérification d'un risque accru de cancer (OR significativement supérieur à 1), prise en compte des facteurs de confusion potentiels, professionnels ou non professionnels, étude des relations avec les indicateurs d'exposition.

Dans les pages qui suivent, nous discuterons successivement chacun de ces points, selon les données disponibles.

Laine de roche et laine de laitier

Les principales études de cohorte concernent les sous-ensembles laine de roche et de laitier des études multicentriques C.M. USA (cohortes N et O) et C.M. Europe. Les publications utilisées ici sont essentiellement Marsh *et al.* 1996a et b pour la cohorte USA et Boffetta *et al.* 1995 ; Consonni et Boffetta 1996 et Boffetta *et al.* 1997 pour la cohorte Europe, ainsi que Olsen *et al.* 1986 et Plato *et al.* 1995, qui ont publié des analyses détaillées des sous-cohortes danoise et suédoise de l'étude multicentrique européenne.

Outre ces deux études majeures, une étude cas-témoins américaine sur le cancer du poumon (Wong *et al.* 1991), centrée plus spécifiquement sur les fibres de laine de laitier, concerne certaines usines de l'étude multicentrique USA auxquelles ont été rajoutées des usines non incluses dans celle-ci. On a également utilisé ici certaines publications de Chiazzè *et al.* (1992, 1993, 1995), qui, bien que concernant la cohorte de Newark de fibres de verre, donne des informations utiles pour discuter du rôle éventuel des consommations de tabac.

Cancer du poumon

Pour la cohorte C.M. USA, si les SMR globaux (SMR_N^3 et SMR_L^4) concernent uniquement les cancers du poumon, les analyses plus détaillées portent sur l'ensemble des cancers respiratoires (CIM-8 :160-163), soit 71 cas pour la cohorte N et 32 cas pour la cohorte O.

Résultats d'ensemble

Le tableau 3-12 résume les résultats essentiels des principales cohortes analysées pour le cancer du poumon.

Tableau 3-12 Cancer du poumon. SMR selon la population de référence et les travailleurs de courte et longue durée

Cohorte	N	Décès			SMR			
		n	%	nKp ¹	SMR _L ² (IC) ⁴	SMR _N ³ (IC)	Courte durée (IC)	Longue durée (IC)
Cohorte-N Marsh <i>et al.</i> 1996a	3 035	781	26	70	122 (95-154)	129* (101-163)	143 (98-201)	98 (68-136)
Cohorte-O Marsh <i>et al.</i> 1996a	443	237	53	31	153 (104-217)	195* (132-277)	140 (70-251)	160 (99-245)
C.M. Europe Boffetta <i>et al.</i> 1995	10 108	2 258	22	162	139* (118-162)	137* (117-160)	144* (111-184)	134* (109-163)

* P ≤ 0,05

1 : nombre de décès par cancer du poumon

2 : SMR_L population de référence : population locale

3 : SMR_N population de référence : population nationale

IC : intervalle de confiance

On constate un excès significatif de cancer du poumon dans les trois cohortes. Pour les cohortes américaines, les SMR ont été calculés en utilisant comme référence la population des États-Unis et les populations locales (régions où sont implantées les usines incluses dans l'étude) : les SMR sont plus faibles lorsque les populations locales sont prises comme référence (reflétant une mortalité pour cancer du poumon plus élevée dans ces populations par rapport à l'ensemble des États-Unis), mais restent supérieurs à 100 de façon significative pour la Cohorte-O (qui est particulièrement informative, malgré sa taille restreinte car présentant le plus grand recul : 53 % des sujets de cette cohorte étaient en effet décédés au moment de l'analyse). Dans l'étude européenne les excès observés sont significatifs ; on peut souligner que le choix de la population de référence ne modifie pas le SMR. D'une façon générale, l'utilisation

3. SMR_N : Rapport standardisé de mortalité (référence : population nationale).

4. SMR_L : Rapport standardisé de mortalité (référence : population locale).

d'une population de référence locale a un effet nettement plus sensible aux États-Unis, reflétant sans doute des différences socio-culturelles entre les deux continents.

Effet de sélection lié aux travailleurs de « courte durée »

Il est classique de considérer que les personnes qui ne restent que peu de temps dans une entreprise (selon les définitions, cette période varie habituellement de quelques jours à moins d'un an) ont un comportement social instable, susceptible de s'accompagner de comportements à risque vis-à-vis de la santé, et notamment pour le cas qui nous concerne, une consommation tabagique élevée, qui peut expliquer un surcroît de risque de cancer du poumon. C'est pourquoi il est courant de les exclure d'emblée de l'étude en ne les incluant pas dans la cohorte. Cette attitude est cependant discutable dans la mesure où cette catégorie de travailleurs, traditionnellement peu qualifiée, est aussi celle qui est susceptible d'être affectée à des postes de travail potentiellement les plus exposés à des nuisances professionnelles. On préfère donc souvent analyser séparément les risques les concernant, et comparer les travailleurs de « courte durée » et de « longue durée ».

Dans les trois cohortes étudiées, la comparaison des SMR concernant les travailleurs de courte et de longue durée donne des résultats contrastés :

- dans la Cohorte-N, seul le SMR des travailleurs de courte durée est augmenté, alors qu'il n'est que de 98 chez les travailleurs de longue durée ; il est au contraire plus élevé pour les travailleurs de longue durée, mais non significativement, dans la Cohorte-O ;
- dans l'étude européenne, on observe un SMR cancer du poumon légèrement supérieur parmi les « courte durée » : 144 versus 134 pour les « longues durées », ces deux valeurs étant significativement supérieures à 100.

Il faut cependant remarquer que la définition de « courte » et « longue » durée est très différente dans les cohortes américaines et européennes : la définition de « courte durée » pour les deux cohortes américaines est une durée d'emploi inférieure à 5 ans, alors qu'elle est d'un an pour les cohortes européennes. Outre que les comparaisons entre Europe et États-Unis sont rendues impossibles de ce fait pour ce critère, on peut légitimement s'interroger sur l'intérêt même de distinguer courte et longue durée en retenant une période d'emploi aussi longue que 5 ans aux États-Unis : l'effet de sélection spécifique des travailleurs de courte durée joue en effet essentiellement en raison des particularités des sujets ayant des périodes d'emploi très brèves (de l'ordre de quelques jours ou quelques semaines le plus souvent), et une période d'emploi pouvant aller jusqu'à 5 ans ne permet pas de tenir compte de cet effet.

Finalement, la comparaison des SMR entre travailleurs de courte et longue durée ne met pas clairement en évidence un biais potentiel associé à un effet

de sélection des travailleurs de courte durée en Europe. Elle n'est pas informative pour les Etats-Unis, en raison de la définition retenue pour le seuil.

Effet de confusion potentiel du tabac

Diverses méthodes ont été utilisées pour analyser le rôle potentiel du tabac dans l'excès de cancer du poumon observé dans toutes les cohortes : analyse des autres causes de mortalité potentiellement associées au tabac, utilisation de populations de référence locales, prise en compte de données agrégées de consommation de tabac, études cas-témoins au sein des cohortes. Ces analyses ont porté parfois sur l'ensemble de la cohorte considérée, tantôt sur des sous-cohortes. Les résultats présentés ici concernent les cohortes « laine de roche » et « laine de verre », les données ne permettant pas toujours de distinguer les deux procédés.

Autres causes de décès potentiellement dues au tabac Il est logique de penser que si une prévalence accrue de tabagisme existe dans une cohorte, il doit occasionner non seulement un risque élevé de cancer du poumon, mais aussi d'autres pathologies directement ou indirectement associées au tabac. Parmi les causes qu'il est habituel d'analyser dans cet esprit, la mortalité par cardiopathie ischémique et pour cancer de la vessie, pour lesquelles un effet causal du tabac est établi, peuvent apporter des informations utiles ; les causes « externes » (mort violentes) sont également intéressantes, car elles sont habituellement associées à des comportements à risque pour la santé, dont la consommation de tabac est un élément. Par contre, les maladies respiratoires et les cancers des VADS ne peuvent être utiles bien qu'associés fortement au tabac, car il est possible que l'exposition aux fibres entraîne un excès de risque.

L'examen du tableau 3-13 montre que dans les cohortes américaines on n'a aucune indication d'un excès de mortalité qui pourrait être attribué à une consommation excessive de tabac dans ces cohortes. Par contre, les cohortes européennes (cohorte entière ou sous-cohorte suédoise) montrent un excès significatif de mortalité pour causes externes, alors que la pathologie ischémique n'apporte aucune indication d'excès. Au total, l'analyse des autres causes de mortalité potentiellement associées au tabac n'apporte pas véritablement d'argument en faveur d'un effet de confusion occasionné par le tabac.

Choix de la population de référence L'utilisation de la population locale pour établir le nombre de cas de cancer du poumon attendus dans une cohorte est habituellement recommandé, car les modes de vie, donc la consommation de tabac, sont plus proches entre la cohorte et la population locale dont elle est issue qu'entre la cohorte et la population nationale. Le choix d'une population locale comme référence permet donc de tenir compte, au moins partiellement, de l'effet de confusion potentiel du tabac. On a vu dans le tableau 3-12, que les SMR calculés à partir de populations locales sont plus faibles que ceux qui sont établis à partir d'une référence nationale, mais restent néanmoins élevés. En Europe, la situation est plus complexe : le SMR cancer du poumon est inchangé pour les cohortes « laine de roche » (Tableau 3-12), et

Tableau 3-13 SMR pour certaines pathologies associées au tabac

Cohorte	Cardiopathies ischémiques	Cancer de la vessie	Causes externes
Cohorte-N (Marsh 1996)	103	76	82
Cohorte-O (Marsh 1996)	79	82	82
C.M. Europe (CIRC 1995)	102	107	164*
Suède (Plato 1995)	95	127	132*
Danemark ^a (Olsen 1986)	NP	120	NP
Canada (Shannon 1987)	82	NP	NP

^a : SIR (données d'incidence).

NP : non précisé

* P : ≤ 0,05

il diminue légèrement pour les cohortes « laine de verre » (voir Tableau 3-18). De façon très intéressante, les sous-cohortes suédoises (Plato *et al.* 1995) montrent un effet inverse : le SMR cancer du poumon calculé à partir de la population nationale vaut 135 (70-236), alors que lorsqu'il est calculé à partir des populations locales, il atteint 240 (124-419) et devient significatif. Ceci est expliqué par le fait que les cohortes suédoises les plus importantes sont situées en milieu rural, où la mortalité par cancer du poumon est plus faible que dans l'ensemble du pays (alors que très souvent les installations industrielles sont en milieu urbain, à forte mortalité par cancer du poumon). Finalement, l'utilisation des populations de référence locales n'apporte pas d'argument important qui indiquerait que le tabac explique la surmortalité observée par cancer pulmonaire.

Utilisation de données agrégées de consommation de tabac En l'absence de données individuelles de consommation de tabac pour tous les sujets de la cohorte (ce qui est le meilleur moyen de prendre en compte l'effet de confusion potentiel du tabac), il peut être informatif de comparer la prévalence du tabagisme dans la population de référence et dans la cohorte (à partir d'un échantillon de celle-ci). Ceci a été fait dans plusieurs des cohortes ou sous-cohortes analysées. Dans la cohorte américaine, une étude publiée en 1987 (Enterline *et al.* 1987) a montré que la prévalence du tabagisme dans l'ensemble de la cohorte (tous types de fibres) aux environs de 1980 était pratiquement identique à celle de la population masculine américaine. Elle montre aussi que la prévalence du tabagisme par cohorte de naissance a régulièrement augmenté depuis le début du siècle, ce qui est susceptible d'introduire un effet de confusion selon le niveau d'exposition cumulée : en effet, les travailleurs les plus exposés sont ceux qui ont travaillé dans les périodes les plus anciennes où l'exposition aux fibres était plus importante que dans les périodes plus récentes ; or ces mêmes travailleurs sont moins souvent fumeurs que leurs collègues des générations plus récentes. On a donc ici un effet de confusion « négatif » dû au tabac. Le tableau 3-14 montre en effet, pour la laine de

Tableau 3-14 SMR par niveau d'exposition cumulée aux fibres de laine de roche sans prise en compte de l'effet dû au tabac. Cohorte américaine « Laine de roche » (Enterline et al. 1987)

Exposition cumulée (f/ml x mois)	Nombre de cancer du poumon	SMR _N (IC)	SMR _L (IC)
< 4,67	7	204 (82-420)	185 (74-381)
4,67-21,88	22	187 (117-283)	164 (103-248)
21,88-99,99	18	132 (78-209)	119 (70-188)
100 +	13	112 (60-192)	104 (55-178)

roche, une relation inverse entre le SMR (basé sur des taux nationaux ou locaux) et le niveau d'exposition cumulée, alors qu'une analyse de type régression logistique dans le cadre d'une étude cas-témoins au sein de cette cohorte, tenant compte du tabac à partir de données individuelles, montre une association positive entre le risque de cancer pulmonaire et le niveau d'exposition cumulée aux fibres de laine et roche (qui n'est pas retrouvée dans les publications ultérieures, qui portent sur une plus longue période d'observation).

Plusieurs publications (Chiazze *et al.* 1992, 1993, 1995) concernent spécifiquement la sous-cohorte Owens-Corning (Ohio) qui fabrique des fibres de laine de verre et est incluse dans la cohorte américaine (dont elle représente environ 40 % de l'effectif total). Les auteurs ont cherché à comparer le tabagisme dans cette cohorte (à partir des données d'une étude cas-témoins cancer du poumon au sein de la cohorte) avec celui de la population des États-Unis et d'une ville voisine de l'usine, disponibles à partir de données d'enquêtes en population générale. Les résultats montrent que la prévalence du tabagisme au sein de la cohorte pourrait être plus élevée que dans la population des États-Unis, alors qu'elle est quasiment semblable à celle de la ville voisine. Le calcul des SMR ajustés en fonction de la prévalence de tabagisme des États-Unis et de celle de la cohorte donne des valeurs légèrement inférieures au SMR observé. Cependant cette analyse de l'effet de confusion potentiel du tabac, dont les résultats ne montrent d'ailleurs qu'un effet modeste de la prise en compte du tabac, est critiquable car les données sur lesquelles elle repose sont très incertaines, de nombreuses hypothèses (invérifiables) étant nécessaires pour essayer de tenir compte de l'évolution, sur une période de plusieurs décennies, du tabagisme selon l'âge dans les populations comparées.

Olsen *et al.* (1986) ont réalisé une intéressante étude concernant une cohorte danoise de laine de roche incluse dans l'étude européenne. Dans cette étude d'incidence réalisée à partir du registre national des cancers, les auteurs ont établi des facteurs d'ajustement tenant compte de l'incidence des cancers selon le lieu de résidence (urbain/rural), et de données de prévalence du

tabagisme selon le statut socio-économique. Ils ont ensuite comparé les SIR ainsi obtenus par ajustement avec les SIR observés dans la cohorte. Pour le cancer du poumon, ils observent une augmentation du SIR ainsi ajusté d'environ 20 %, mettant ainsi en évidence l'existence d'un effet de confusion négatif du tabac et du lieu de résidence dans la cohorte danoise.

Au total, si ces analyses sur des données agrégées sont méthodologiquement fragiles, elles semblent indiquer que l'effet de confusion positif du tabac (c'est-à-dire une augmentation apparente du risque expliquée en réalité par le tabac) est, soit modeste, soit inexistant dans les cohortes prises en compte. Au contraire, elles apportent des arguments en faveur d'un possible effet de confusion négatif, qui tendrait à faire diminuer les SMR ou SIR observés.

Utilisation de données individuelles de consommation de tabac Sauf exception, c'est dans le cadre d'études de type cas-témoins au sein d'une cohorte, qui porte sur un sous-ensemble de celle-ci, qu'il est possible de prendre formellement en compte un éventuel effet de confusion du tabac pour estimer le risque de cancer du poumon associé à l'exposition avec des facteurs professionnels (il est usuellement impossible, en effet, de disposer de données individuelles de consommation de tabac pour tous les sujets de la cohorte).

Dans la cohorte américaine (Marsh *et al.* 1996a), une étude cas-témoins au sein de la cohorte, ainsi qu'une enquête de prévalence du tabagisme dans l'ensemble de la cohorte ont permis d'analyser les risques de cancer du poumon selon divers indices d'exposition aux fibres en tenant compte du tabagisme (uniquement pour la Cohorte-N). Les résultats montrent que les risques relatifs obtenus en ajustant sur le tabac sont pratiquement inchangés par rapport aux risques relatifs non ajustés, montrant qu'il n'existe pas, au sein de cette cohorte, d'effet de confusion important du tabac.

Wong *et al.* (1991) ont réalisé aux États-Unis une étude cas-témoins cancer du poumon au sein d'une cohorte composée de 9 usines ayant essentiellement produit des fibres de laine de laitier. Quatre de ces usines appartiennent à la cohorte américaine. Les données publiées présentent les risques relatifs en fonction de l'exposition aux fibres, ajustés et non ajustés sur le tabac. Les risques relatifs (tous inférieurs à l'unité) sont quasiment inchangés lorsqu'on ajuste sur le tabac ; en fait dans toutes les analyses ils sont légèrement augmentés, indiquant là aussi un possible effet de confusion négatif.

Curieusement, Chiazzè *et al.* (1992, 1995), qui ont beaucoup analysé pour l'usine Owens-Corning l'effet de confusion du tabac à partir de données agrégées (en concluant à la vraisemblance d'une confusion positive, au moins partielle), ne discutent pas cet effet dans la publication de l'étude cas-témoins où les expositions professionnelles sont analysées en contrôlant l'effet tabac grâce à des données individuelles (Chiazzè *et al.* 1993) : il aurait été très intéressant de vérifier leur thèse d'un effet de confusion positif, en comparant les risques relatifs ajustés et non ajustés sur le tabac. Or ces données ne sont pas présentées, ni même évoquées dans cette publication qui dispose pourtant

des données théoriquement les meilleures pour répondre à la question d'un effet de confusion, puisque seuls les odds-ratios ajustés sont présentés. Ceci est d'autant plus surprenant que cette publication est antérieure à celle que nous avons évoquée où les mêmes auteurs tentent de façon méthodologiquement beaucoup plus discutable de calculer des SMR ajustés sur le tabac à partir de données agrégées nationales de consommation de tabac (Chiazze *et al.* 1995).

Pour conclure sur le rôle de confusion potentiel du tabac, très peu d'arguments vont dans le sens d'imputer à ce facteur l'excès de cancer du poumon observé dans toutes les cohortes. Il est vraisemblable que pour certaines sous-cohortes, une partie (mais non tout) de l'excès observé soit due au tabac, comme le montre la diminution de certains SMR lorsqu'on utilise une population de référence locale par rapport à une référence nationale ; mais globalement un excès subsiste. Dans d'autres cohortes (surtout européennes), les SMR ne sont pas modifiés par le choix d'une référence locale. Les études sur données agrégées, les études individuelles de type cas-témoins ne mettent pas en évidence d'effet de confusion positif du tabac. Au contraire, elles donnent parfois des indications de la possibilité d'un effet de confusion négatif, qui tendrait à diminuer les risques observés. On peut donc considérer comme très vraisemblable que les excès de cancer du poumon observés dans toutes les cohortes de fibres artificielles ne sont pas explicables, au moins en grande partie, par une consommation excessive de tabac dans les cohortes prise en compte.

Effet de confusion potentiel dû aux autres cancérogènes de l'environnement professionnel

En dehors des fibres, divers facteurs potentiellement cancérogènes pour le poumon sont ou ont été présents dans l'atmosphère de travail des usines étudiées. Ces facteurs sont divers selon les procédés et les périodes : on peut notamment citer l'amiante, la silice, le talc, le formaldéhyde, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). La prise en compte de ces facteurs de confusion potentiels d'origine professionnelle (FCPP) n'a pu être réalisée dans toutes les cohortes, car elle demande des études complémentaires d'hygiène industrielle complexes, visant à évaluer l'exposition à ces facteurs sur de longues périodes rétrospectives.

Dans l'étude américaine (Marsh *et al.* 1996), seule la Cohorte-N a fait l'objet d'une évaluation des expositions à certains FCPP. Ont été pris en compte de façon quantifiée : l'amiante, le formaldéhyde, la silice ; une évaluation qualitative (en présent/absent) a été réalisée pour l'arsenic, l'asphalte, les HAP, les phénols, les radiations ionisantes et l'urée. Grâce à une méthode de type matrice emplois-expositions, il a été possible de reconstituer l'exposition individuelle cumulée pour chaque nuisance (exprimée en unités physiques pour les FCPP quantifiés et en durée d'exposition pour les autres) pour tous les sujets inclus dans la cohorte. L'analyse du rôle propre de chaque FCPP n'est pas présentée dans la publication qui rapporte les résultats. Cependant, les

régressions logistiques qui étudient le risque en fonction du niveau de fibres en ajustant sur la durée d'exposition aux FCPP montrent que les odds-ratios correspondant à différents niveaux d'exposition aux fibres ne sont pas diminués par les ajustements sur les FCPP, ce qui indique l'absence d'un effet de confusion positif pour les FCPP pris en compte.

La cohorte européenne n'a pas bénéficiée d'une évaluation formelle des FCPP. Ce problème a cependant été abordé (Boffetta *et al.* 1997), en classant les travailleurs selon leur exposition possible à l'amiante, aux produits de dégradation du bitume, ainsi qu'à l'utilisation de laine de laitier (qui peut entraîner diverses expositions à certains métaux). Les SMR ont été calculés selon la présence et l'absence d'exposition à ces trois types de nuisance, parmi l'ensemble des travailleurs de la cohorte et parmi ceux qui ont été suivis 30 ans et plus. Pour l'ensemble des travailleurs, les SMR sont quasiment identiques dans les deux groupes. Pour ceux qui ont été suivis plus de 30 ans, on note une légère augmentation du SMR parmi ceux qui ont été exposés à l'amiante (189 contre 154), alors qu'on voit une légère diminution pour ceux qui ont été exposés au bitume (143 contre 180). L'exclusion des travailleurs exposés probablement à l'amiante ne modifie pas les résultats des analyses dans la cohorte, confirmant que s'il existe un effet de confusion positif de l'amiante, il est vraisemblablement faible. La sous-cohorte suédoise (Plato *et al.* 1995) a tenté également de prendre en compte de façon indirecte l'exposition potentielle aux HAP et au formaldéhyde, en calculant des SMR pour des groupes de travailleurs affectés à des tâches spécifiques les exposant à ces nuisances par l'intermédiaire des gaz de combustion des « *furnaces* » et des « *curing ovens* », respectivement. Ces SMR valent 131 (IC : 62-410) pour les HAP et 168 (40-325) pour le formaldéhyde. Le trop petit nombre de cas de cancer du poumon (4 et 3 dans ces groupes) ne permet pas de conclure.

Au total, les quelques données disponibles concernant d'autres cancérogènes pulmonaires potentiels n'orientent pas vers une explication des excès de cancer du poumon observés par un effet de confusion positif. Celui-ci ne peut cependant être exclu, car les données disponibles sont peu nombreuses et présentent les mêmes difficultés d'interprétation que celles concernant l'exposition aux fibres, comme on le verra. Plusieurs publications évoquent la présence de FCPP dans le passé, notamment de l'amiante, sans que ceci ait été pris en compte formellement dans les analyses. C'est ainsi le cas de l'usine qui forme la Cohorte-O (qui présente le risque de cancer pulmonaire le plus élevé, cf. Tableau 3-12), à propos de laquelle la présence d'amiante est rapportée, sans que ceci ait jamais, à notre connaissance, été documenté.

Indicateurs indirects d'exposition

Les indicateurs indirects étudiés sont la durée d'emploi et le temps écoulé depuis l'embauche (TEDE). Le tableau 3-15 présente quelques résultats globaux.

Tableau 3-15 SMR selon la durée d'emploi et le temps écoulé depuis l'embauche (TEDE) — Cohortes laine de roche

Cohorte	N	n	Décès %	nKP	SMR ^a (IC)							
					TEDE (années)				Durée de l'emploi (années)			
					< 10	10-19	20-29	30 +	< 10	10-19	20-29	30 +
C.M. USA												
Cohorte-N Marsh <i>et al.</i> 1996	3 035	781	26	70	58 (2) (7-209)	122 (13) (65-209)	135 (23) (86-203)	106 (30) (72-151)	114 (39) (81-156)	134 (15) (75-221)	107 (8) (46-211)	89 (6) (33-194)
Cohorte-O Marsh 1996	443	237	53	31	95 (20-277)		141 (61-278)	171* (106-262)	132 (74-217)	202 (81-415)		161 (77-296)
	N	n	%	nKP	TEDE (années)				Durée de l'emploi (années)			
					< 10	10-19	20-29	30 +	< 10	10-19	20 +	
C.M. Europe												
1995 Boffetta <i>et al.</i>	10 108	2 258	22,3	162	96 (17) (56-154)	131 (48) (97-174)	141 (55) (106-184)	169 (42) (122-228)	133 (116) (110-160)	120 (21) (74-183)		200* (24) (128-298)
RR (régression de Poisson)												
		n	%	nKP	TEDE (années)				Durée de l'emploi (années)			
					< 10	10-19	20-29	30 +	1-4	5-9	10-19	20 +
Consonni & Boffetta 1996	9 603	NP	NP	159	(réf.)	1,6	1,9	2,1	0,8 réf. : < 1	1,2 réf. : < 1	0,9 réf. : < 1	1,5 réf. : < 1

a : SMR_L pour les études C.M. USA et Canada ; SMR_N pour l'étude C.M. Europe.

b : courte durée (≤ 1 an) exclue.

* entre parenthèses et en italique, nombre de cancers du poumon.

Durée d'emploi (en année) Cette variable est souvent utilisée comme une approximation de l'exposition cumulée, celle-ci étant le produit de l'intensité moyenne de l'exposition par la durée de celle-ci. Ceci peut n'être cependant pas vérifié, notamment si des changements technologiques ou d'hygiène industrielle sont survenus dans le temps. Il faut alors tenir compte de la période d'emploi, car une exposition de courte durée à une période où l'exposition est importante peut entraîner une exposition cumulée plus importante qu'une plus longue durée à un niveau plus faible. L'approximation entre durée d'emploi et exposition cumulée est donc d'autant meilleure que les niveaux d'exposition ont été stables pendant la période prise en compte. On verra plus loin que cela est difficile à évaluer dans l'industrie des fibres artificielles, car les premières mesures environnementales datent de la fin des années 1970, et que tous les auteurs signalent disposer d'indications leur permettant de considérer que les niveaux d'exposition plus anciens ont été plus élevés. Cependant l'analyse de la corrélation entre durée d'emploi et exposition cumulée aux fibres de laine de roche établie sur la base d'un modèle visant à reconstituer des expositions anciennes effectuées dans la cohorte européenne montre que celle-ci est très élevée (coefficient de corrélation = 0,92), justifiant ainsi l'utilisation de la variable durée d'emploi comme variable indirecte d'exposition, si l'on admet que l'évaluation des niveaux annuels passés est fiable, ce qui n'est pas vérifiable. On ne dispose pas d'une telle analyse pour les cohortes américaines.

Dans la cohorte américaine, on n'observe pas de tendance à l'augmentation des SMR avec la durée. Dans la cohorte européenne, il n'y a pas de tendance nette avec l'augmentation de la durée d'emploi, mais le risque relatif (RR) de 1,5 pour une durée d'emploi supérieure à 30 ans comparativement aux travailleurs de courte durée (≤ 1 an d'emploi) est proche de la significativité et le SMR de 200 pour cette même catégorie est significatif. Il faut noter que la cohorte américaine n'a enregistré que 6 décès parmi les travailleurs ayant une durée d'emploi supérieure à 30 ans, contre 24 pour la cohorte européenne, qui est donc sensiblement plus puissante pour prendre en compte des durées d'emploi longues. Ces résultats très globaux n'indiquent pas nettement un effet de l'exposition aux facteurs de l'environnement professionnel, particulièrement pour les États-Unis pour lesquels les données n'apportent aucun argument dans ce sens. Il faut cependant être prudent pour interpréter ce type de résultats car, d'une part, comme on l'a vu, la durée d'emploi peut ne pas refléter fidèlement l'exposition cumulée ; d'autre part, le *healthy survivor effect* (les sujets en moins bonne santé, peut-être du fait de l'exposition, ont plus de chance de quitter leur emploi précocement) tend théoriquement à diminuer le risque observé chez les sujets ayant la durée d'emploi la plus longue ; enfin, la Cohorte-N américaine est très peu puissante car elle n'inclut qu'un faible nombre de sujets ayant eu une longue durée d'emploi.

Temps écoulé depuis l'embauche (TEDE) Même si l'hypothèse d'un effet cancérogène de l'exposition liée au travail dans les usines de laine de roche est

vraie, on peut ne pas observer d'excès de risque dans les premières années qui suivent le début de l'exposition. Deux raisons principales expliquent ce phénomène : 1) l'effet de sélection à l'embauche, qui est une des composantes du *healthy worker effect*, amène habituellement à observer des risques faibles dans les premières années d'emploi, effet qui le plus souvent s'atténue et disparaît au fil des années ; 2) le temps de latence entre l'exposition à un cancérigène et l'apparition de la maladie est long (on admet usuellement un temps de latence de 10 à 20 ans pour les cancérigènes du poumon). Ces deux raisons expliquent qu'il est nécessaire d'analyser le risque en tenant compte du TEDE⁵. Dans deux des cohortes analysées, on observe une élévation du risque avec le TEDE. Dans la cohorte européenne, l'analyse interne (les risques sont comparés à ceux d'un groupe de référence au sein de la cohorte, ici le groupe ayant moins de 10 ans de suivi) montre, lorsqu'on exclut les travailleurs de courte durée, une augmentation régulière du RR qui atteint 1,8 pour une durée de suivi ≥ 30 ans ; le test de tendance n'est cependant pas significatif ($p = 0,24$) ; l'analyse des SMR montre une tendance similaire, bien que les valeurs observées soient moins élevées. Dans la Cohorte-O, les SMR augmentent également avec la durée du suivi, pour atteindre une valeur de 171 (significative) pour une durée de suivi ≥ 30 ans. Par contre, dans la Cohorte-N, aucune tendance n'apparaît ; il faut cependant souligner à nouveau que le nombre de décès observés dans cette cohorte est proportionnellement faible (26 % de décès survenus dans la cohorte) et que peu de sujets ont déjà fait l'objet de plus de 30 ans de suivi.

Indicateurs directs d'exposition

Les indicateurs directs analysés dans les publications prises en compte sont l'exposition cumulée, l'exposition moyenne, l'exposition annuelle maximale.

Les données des cohortes américaines ont été analysées en fonction des expositions aux fibres, en tenant compte de divers facteurs d'ajustement (Marsh *et al.* 1996a).

Dans la Cohorte-N, l'analyse de type cas-témoins des risques en fonction du niveau d'exposition cumulée en 4 classes (< 3 , 3-14, 15-39 et 40+ f/ml \times mois) montre des odds-ratios toujours inférieurs à 1 (NS) pour toutes les classes de niveau, quel que soit le groupe de témoins choisi, et que l'on ajuste ou pas sur le tabac. Une analyse complémentaire prenant conjointement en compte la durée d'exposition et le niveau moyen d'exposition, ajusté sur les usines, ne montre aucune élévation de risque en fonction de l'un ou l'autre paramètre ; au contraire, la catégorie la plus longtemps et la plus

5. On verra plus loin que pour tenir compte du temps de latence, on procède à des analyses où l'exposition au facteur potentiellement cancérigène est « décalée » c'est-à-dire que les expositions survenues dans les 5 à 20 années qui précèdent la survenue de la maladie ne sont pas prises en compte dans le calcul des expositions cumulées, car on considère qu'elles n'ont pas pu contribuer à l'apparition du cancer.

fortement exposée obtient l'odds-ratio le plus faible (non significatif). Des ajustements ont également été faits dans des modèles multivariés prenant en compte les FCPP et les usines : aucune tendance n'est décelable avec l'élévation de l'exposition cumulée aux fibres, si ce n'est une légère augmentation dans les modèles incluant les FCPP, les OR se situant entre 1,21 et 1,30 pour les niveaux d'exposition cumulée > 15 f/ml \times mois (mais très loin de la significativité) ; de plus cette modeste augmentation disparaît lorsqu'on introduit la variable usine dans le modèle.

Dans la Cohorte-O, une analyse prenant en compte le tabac fournit des odds-ratios en fonction de la durée d'emploi (mais non de l'exposition aux fibres) : on observe une légère augmentation du odds-ratio (1,82, NS) parmi les fumeurs ayant travaillé 2 à 4 ans, qui n'est pas retrouvée pour les durées d'emploi supérieures. Ces résultats confirment ceux d'une publication antérieure portant sur l'ensemble des usines de laine de roche (Marsh *et al.* 1990) où une modélisation des SMR utilisant des régressions de Poisson, incluant l'exposition cumulée et la concentration moyenne des fibres s'était avérée négative.

Wong *et al.* (1991) ont réalisé une étude cas-témoins, incluant 55 cas de cancer du poumon décédés entre 1970 et 1989 et 98 témoins décédés d'autres causes pendant la même période, ayant travaillé dans 9 usines, dont 4 sont incluses dans la Cohorte-N, ayant traité majoritairement de la laine de laitier. Des données d'exposition aux fibres recueillies en 1976 et en 1977-78 ont été utilisées ; le niveau moyen d'exposition se situe entre 0 et 0,025 f/ml. Les analyses, ajustées et non ajustées sur le tabac, ne montrent aucun odds-ratio supérieur à 1, qu'on utilise la durée d'emploi ou l'exposition cumulée. Bien que la puissance de cette étude soit certainement faible, qu'aucune tentative pour reconstituer les expositions pour des périodes anciennes n'ait été faite, et bien que les témoins soient appariés sur l'usine (alors que les SMR sont certainement différents d'une usine à l'autre, comme cela apparaît dans les publications de Marsh *et al.* (1990 et 1996) qui incluent quatre usines de l'étude de Wong), ces résultats ne donnent aucune indication d'un risque associé à l'exposition aux fibres.

La cohorte européenne a fait l'objet d'une analyse approfondie utilisant des régressions de Poisson incluant des variables d'exposition directes et indirectes (Consonni *et al.* 1996). On a déjà décrit les résultats globaux concernant la durée d'emploi et le TEDE ; les résultats présentés ici concernent les analyses multivariées prenant en compte simultanément l'ensemble des variables. Les éléments essentiels qui ressortent de ces analyses particulièrement complètes et claires, sont les suivants. Le risque de cancer du poumon est accru pour les groupes présentant les plus longues durées d'emploi et les plus longs suivis : on observe une tendance et les RR se situent entre 2 et 3, presque tous significatifs ; ils atteignent des valeurs aux alentours de 4 lorsqu'on exclut les travailleurs de courte durée (≤ 1 an). L'exposition cumulée est associée au risque de cancer du poumon parmi les travailleurs dont

le suivi dépasse 20 ans (RR presque toujours significatifs aux alentours de 3-4, mais sans qu'une tendance soit décelable en fonction du niveau d'exposition cumulée); cependant, lorsqu'on exclut les travailleurs de courte durée (≤ 1 an d'emploi), les RR diminuent tout en restant relativement élevés, indiquant qu'une partie de l'excès observé n'est vraisemblablement pas expliqué par l'exposition aux fibres. Ces résultats sont confirmés lorsqu'on applique un décalage de 15 ans pour les expositions, la plupart des RR calculés étant alors légèrement plus élevés. On observe des tendances (non significatives) d'augmentation des risques en fonction de l'exposition cumulée dans les cohortes danoises et norvégiennes lorsque les travailleurs de courte durée sont exclus, le risque relatif se situant aux alentours de 2 (NS) pour les niveaux les plus élevés; par contre, aucune tendance n'apparaît dans les cohortes allemandes et suédoises. Finalement les données européennes montrent un effet assez net du TEDE et de la durée d'emploi, et donnent des indications (quoique moins clairement) d'un effet possible de l'exposition cumulée aux fibres.

Conclusion

Au total, les données épidémiologiques concernant la cancérrogénicité de l'exposition aux fibres de laine de roche ne permettent pas un jugement tranché. Certains éléments plaident en faveur d'un effet cancérogène possible, mais d'autres arguments ne vont pas dans ce sens, et il existe d'importantes limites pour l'interprétation des résultats disponibles.

L'argument le plus *en faveur d'un effet cancérogène possible* est la constance d'un excès de risque de cancer du poumon dans les cohortes examinées, presque toujours significatif. De plus, cet excès a tendance à augmenter avec le TEDE dans presque toutes les cohortes, même si les SMR ne sont pas toujours significatifs; ceci est important, car une longue durée de suivi prend en compte les phénomènes de latence et atténue le *healthy worker effect*. L'analyse détaillée de la cohorte européenne apporte des indications supplémentaires assez convaincantes dans ce sens. Il ne semble pas que les excès observés puissent être totalement expliqués ni par des facteurs associés au statut social, ni par une consommation élevée de tabac dans les cohortes, ni par l'existence d'autres facteurs cancérogènes d'origine professionnelle. En effet, les SMR calculés avec des populations de référence locales (qui permettent de tenir compte, au moins en grande partie, des facteurs de statut social et du tabac) restent souvent significatifs, quand ils n'augmentent pas comme c'est parfois le cas. Une conclusion similaire peut être trouvée dans des analyses où on a comparé les risques chez les travailleurs de courte et de longue durée. Les données concernant le tabac, quand elles existent, qu'il s'agisse de données agrégées ou individuelles, montrent nettement que ce facteur ne peut jouer qu'un rôle marginal, quand il n'introduit pas un effet de confusion négatif. Les rares données concernant les facteurs de confusion professionnels ne semblent pas non plus indiquer un rôle important, encore qu'elles sont certainement trop partielles et/ou imprécises pour permettre d'exclure avec confiance

un effet de confusion résiduel. Au total, s'il semble qu'aucun des facteurs de confusion potentiels ne puisse expliquer à lui seul l'excès de cancer du poumon observé de façon pratiquement constante, on ne peut cependant complètement exclure que *les effets cumulés de tous ces facteurs* soient suffisants pour provoquer les excès observés, les données disponibles ne permettant de prendre en compte l'ensemble des facteurs de confusion avec une fiabilité satisfaisante.

Les arguments qui *vont dans le sens de l'absence d'un effet cancérrogène* sont divers. Les excès de risque observés ne sont pas très élevés, ce qui les rend fragiles et potentiellement explicables par des effets de confusion résiduels non pris en compte par les analyses qui ne contrôlent que partiellement des facteurs très divers. Surtout, c'est l'absence de toute association convaincante entre les données d'exposition aux fibres et le risque de cancer du poumon qui jette un doute considérable sur l'effet cancérrogène de celles-ci dans les cohortes étudiées. Pas la moindre indication d'une association n'est observée dans aucune des études américaines. Pour l'étude européenne, les analyses ne sont pas aussi totalement négatives, mais sont très loin d'être convaincantes et ne montrent que des associations ponctuelles, sans tendance claire. Enfin, le fait que les résultats ne sont pas concordants selon les usines incluses dans les cohortes (ni au sein des cohortes américaines et européenne, ni entre celles-ci) est gênant, quoique pouvant faire l'objet d'interprétations diverses, car il existe clairement un problème de puissance, certaines cohortes étant de taille restreinte, et les expositions peuvent différer d'une usine à l'autre, pour les fibres de laine de roche comme pour les autres facteurs professionnels. Une plus grande homogénéité inter-usines aurait facilité l'interprétation, alors que les résultats contrastés qui sont observés peuvent avoir des explications allant dans le sens de l'existence ou de l'absence d'un effet cancérrogène des fibres de laine de roche

Finalement, les données disponibles présentent d'évidentes *limites méthodologiques* pour leur interprétation. La puissance des études analysées n'est certainement pas élevée, malgré leur taille globalement importante. En effet, les cohortes sont hétérogènes comme on vient de le voir, et certaines d'entre elles n'ont qu'un recul relativement faible (comme le montrent les pourcentages de décès observés) et un effectif restreint. Cette puissance est vraisemblablement d'autant moins élevée que les niveaux d'exposition estimés sont très faibles, comparativement à ceux des études positives concernant l'amiante qui est ici le facteur de risque de référence : on peut légitimement penser que, sous l'hypothèse d'un effet cancérrogène, celui-ci est d'autant plus faible que l'exposition est basse, ce qui diminue la puissance des études, toutes choses égales par ailleurs. De plus l'évaluation des niveaux d'exposition est incertaine sur le plan épidémiologique, puisque l'exposition cumulée « carrière entière », qui est l'indicateur épidémiologique de référence en matière de cancérogenèse, repose sur des reconstitutions historiques dont la validité n'est pas évaluable.

une atténuation des risques observables, par différents mécanismes qui vont tous dans un sens d'une sous-estimation des risques relatifs : perte de puissance due à l'imprécision, biais vers l'unité des risques relatifs observés dans les analyses exposés/versus non-exposés du fait des erreurs de classement non différentielles, aplatissement des relations quantitatives exposition-effet en raison des erreurs de classement selon le niveau d'exposition. Concernant ce dernier point, le caractère resserré de la distribution des niveaux d'exposition dans les cohortes, dû à l'importante homogénéité des conditions d'exposition, est un inconvénient pour la mise en évidence de relations exposition-effet. Cet inconvénient n'est que partiellement compensé par l'analyse des durées d'emploi qui offrent un éventail de distributions plus large que les niveaux moyens d'exposition, du fait de la variabilité de la durée des carrières des travailleurs des cohortes ; les durées d'emploi étant fortement corrélées aux expositions cumulées, au moins dans la cohorte européenne, les résultats qui concernent cette variable sont très voisins de ceux qu'on observe à partir des indicateurs directs d'exposition.

En conclusion, l'ensemble des éléments réunis ne permet pas de conclure quant à l'existence d'un risque accru de cancer du poumon associé aux niveaux d'exposition ayant existé et existant actuellement dans l'industrie de la production de fibres de laine de roche, bien qu'il existe suffisamment d'indications pour considérer qu'un tel effet est possible. Il faut cependant considérer que pour des concentrations de fibres équivalentes, les études épidémiologiques concernant l'exposition à l'amiante n'observent pas non plus de risque accru de cancer du poumon, alors que le caractère cancérigène de l'amiante vis-à-vis du cancer du poumon est avéré. Il semble donc raisonnable de ne pas exclure qu'à des niveaux d'exposition plus élevés, un effet cancérigène éventuel puisse apparaître plus clairement, notamment pour des travailleurs d'autres secteurs que la production de fibres qui peuvent être exposés à des niveaux supérieurs à l'occasion de tâches d'intervention sur des matériaux contenant des fibres de laine de roche : Schneider (1996) cite des valeurs pouvant dépasser 1 f/ml pour des tâches effectuées par des utilisateurs de fibres, qu'il s'agisse de fibres de verre, de roche ou de fibres céramiques, ces tâches pouvant être effectuées pendant une proportion importante du temps de travail, se traduisant ainsi par des expositions cumulées vraisemblablement élevées.

Mésothéliome

Les résultats concernant les mésothéliomes sont résumés dans le tableau 3-16.

Dans la sous-cohorte laine de roche/laine de laitier de l'étude européenne (Boffetta *et al.* 1997), 4 décès par mésothéliomes ont été observés. Ces 4 décès correspondent à un taux de mortalité brut d'environ 1,8 pour 100 000 (sur 221 871 personnes-années). Ce taux est du même ordre de grandeur que les taux masculins de mortalité par mésothéliome ou cancer de la plèvre observés

Tableau 3-16 Risque de mésothéliome dans les cohortes laine de roche/laitier

Étude	Nb. personnes-années	Nb. méso. observés	Nb. méso. attendus	Histoire professionnelle des cas observés				
				usine	an. naiss.	an. décès	début emploi	durée emploi
C.M. USA Marsh <i>et al.</i> 1996b	88 451	1 décès (Cohorte-O)	< 1	usine	an.	an.	début	durée
		0 décès (Cohorte-N)		17	naiss.	décès	emploi	emploi
					?	1982	?	?
C.M. Europe Boffetta <i>et al.</i> 1997	221 871 (13 430 avec durée de suivi > 30 ans)	4 décès	entre 2 et 5	usine	an.	an. dé-	début	durée
				1	naiss.	cès	emploi	emploi
				5	1923	1975	1961	< 1 an
				12	1920	1987	1960	< 1 an
				12	1926	1984	1965	15 ans
	1937	1988	1962	12 ans	} → exp. à l'amiante			

dans les pays industrialisés d'Europe occidentale (entre 1 et 2 pour 100 000). Ces derniers reflètent cependant l'exposition à l'amiante d'une partie de la population. En l'absence d'exposition à l'amiante, l'incidence de base des mésothéliomes est estimée à 1-2 cas par an par million. Le nombre de cas attendus serait alors inférieur à 1. Cependant, l'examen de l'histoire professionnelle des 4 cas ne va pas dans le sens d'un excès de mésothéliomes attribuable aux laines de roche/laitier. Parmi les 4 décès, 2 sont survenus relativement tôt après le début de l'emploi (14 et 17 ans), chez des travailleurs employés moins d'un an. Les deux autres décès ont été observés dans l'usine allemande. Une évaluation rétrospective des conditions de travail dans cette usine a mis en évidence une exposition potentielle à l'amiante pour la période 1940-1941. Ces deux cas de mésothéliome ont fait en outre l'objet d'une compensation pour maladie professionnelle attribuable à l'amiante.

Dans la cohorte américaine (Marsh *et al.* 1996), un seul décès par mésothéliome a été observé. Ce décès est survenu en 1982 dans la Cohorte-O. L'histoire professionnelle complète de ce travailleur n'est pas disponible.

En conclusion, aucune étude n'a pu clairement mettre en évidence un excès de mésothéliomes. Pour une maladie aussi rare, les études n'ont cependant pas la puissance nécessaire pour détecter une augmentation modérée de risque. De plus, le recul n'est peut-être pas encore suffisant, si l'on suppose que les temps de latence sont du même ordre que ceux observés pour l'amiante (entre 30 et 40 ans). Dans la cohorte européenne, par exemple, la répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche montre que moins de 8 % des personnes-années contribuent à la catégorie 30 ans et plus. La possibilité d'un risque élevé de mésothéliome chez des travailleurs de la production de laine de roche/laitier ne peut donc être exclue.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Les principaux résultats sur la mortalité par cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont résumés dans le tableau 3-17.

Dans la cohorte européenne (Boffetta *et al.* 1995), un excès de décès par cancer de la cavité buccale et du pharynx (SMR = 164, 16 décès observés) et un excès de décès par cancer du larynx (SMR = 176, 9 décès observés) sont observés. Pour l'ensemble des voies aéro-digestives supérieures (cavité buccale, pharynx, larynx), le SMR (SMR = 168) est significativement supérieur à 100. Cette mortalité élevée par cancer des VADS est retrouvée dans 4 usines (usines 1, 5, 8, 12, situées respectivement au Danemark, en Norvège, en Suède et en Allemagne) sur les 7 composant la sous-cohorte des travailleurs de la production de laine de roche/laitier.

La comparaison des SMR observés chez les travailleurs à court terme (durée totale d'emploi inférieure à 1 an) et chez les travailleurs à plus long terme ne fait pas apparaître de différence notable. Aucune relation avec la durée d'emploi et le temps écoulé depuis le premier emploi n'est observée. L'analyse en fonction du type d'emploi montre que l'excès de décès par cancer des VADS est plus important pour les emplois classés « mixtes ou non spécifiés », pour lesquels on observe un SMR significatif de 255 (16 décès).

Dans cette même cohorte, une étude de l'incidence des cancers, qui ne porte que sur les usines scandinaves, met également en évidence un excès significatif de cancers de la cavité buccale et du pharynx (SIR = 168, 33 cas observés), le nombre observé de cas incidents de cancers du larynx étant quant à lui légèrement inférieur au nombre attendu (SIR = 87, 8 cas observés). L'analyse en fonction de la durée d'emploi et du temps écoulé depuis le premier emploi ne révèle aucune tendance.

Dans la cohorte américaine⁶ (Marsh *et al.* 1996b) aucun excès significatif n'est noté pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (Cohorte-N : SMR = 82, 3 cas observés ; Cohorte-O : SMR = 165, 2 cas observés). Un seul décès par cancer du larynx a été observé (dans la Cohorte-N, contre 2,2 attendus).

Parmi les deux cohortes permettant d'étudier la mortalité par cancer des VADS chez les travailleurs de la production de laine de roche ou de laitier, une seule indique un excès significatif. La puissance de la cohorte américaine est cependant faible pour ces cancers (moins 8 de cas attendus au total). Il est difficile d'attribuer l'excès observé dans la cohorte européenne à l'exposition aux fibres elles-mêmes, notamment en l'absence de toute relation avec les indicateurs d'exposition. Le rôle de facteurs de confusion comme l'alcool et le tabac doit être envisagé. Dans la cohorte laine de roche/laitier européenne,

6. Pour les études dans lesquelles les SMR ont été calculés à partir de taux nationaux et locaux, les résultats présentés sont (sauf indication contraire) basés sur les taux locaux.

Tableau 3-17 Cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) – Laine de roche et laine de laitier

Étude	Cavité buccale, pharynx			Larynx			Ensemble VADS			Relation avec indicateurs d'exposition
	observés	SMR	(IC à 95 %)	observés	SMR	(IC à 95 %)	observés	SMR	(IC à 95 %)	
C.M. USA	cohorte N			cohorte N			cohorte N			pas de relation
Marsh <i>et al.</i> 1996	3	SMR _L = 82 SMR _N = 61	(17-239) (13-178)	1	SMR _L = 46 SMR _L = 43	(1-256) (1-240)		SMR _L = 68 SMR _L = 55	(18-174) (15-141)	
	cohorte O			cohorte O			cohorte O			
	2	SMR _L = 165 SMR _L = 147	(20-596) (18-531)		SMR _L = 0 (nb. Att. = ?) SMR _L = 61 (nb. Att. = ?)			SMR _L = ? (2/ ?) SMR _L = ? (2/ ?)		
C.M. Europe										
Boffetta <i>et al.</i> 1995	16	164	(94-266)	9	176	(81-334)		168*	(109-248)	pas de relation
• durée de l'emploi ≥ 1 an		133	(57-262)		196	(72-427)		154	(84-258)	
• durée de l'emploi < 1 an		223	(96-439)		149	(31-435)		197	(98-353)	
								255* (emplois « mixtes et non spécifiés »)		

un excès non significatif de cancers de l'œsophage et un excès significatif de cirrhose du foie, pathologies associées à l'alcool, sont observés. La mortalité par cirrhose du foie est de plus particulièrement élevée dans le groupe des emplois « mixtes ou non spécifiés », qui présente également la mortalité par cancer des VADS la plus élevée. Ceci suggère une consommation d'alcool importante dans ce groupe de travailleurs, qui pourrait expliquer au moins en partie l'excès observé pour les cancers des VADS.

Autres localisations de cancer

Un excès non significatif de décès par cancer du rectum est observé dans les sous-cohortes laine de roche/laitier américaines (Cohorte-N : SMR = 140, IC = 45-326, 5 décès ; Cohorte-O : SMR = 169, IC = 20-610, 2 décès) et européenne (SMR = 130, IC = 88-186, 30 décès). Aucune association avec la durée d'emploi et le temps écoulé depuis le premier emploi n'est observée dans la cohorte européenne. Aucun détail n'est fourni pour l'étude américaine, le faible nombre de décès ne permettant pas une analyse détaillée.

Des SMR non significativement élevés sont également observés pour les cancers de l'œsophage dans la Cohorte-N (SMR = 171, IC = 74-337, 8 décès) et dans la cohorte européenne (SMR = 148, IC = 83-244, 15 décès). Cet excès est plus important pour les travailleurs à court terme (durée d'emploi < 1 an) dans l'étude européenne. Aucun excès n'est observé dans la Cohorte-O (SMR = 92, IC = 2-512, 1 décès).

La mortalité élevée par cancer du pancréas observée dans la cohorte européenne (SMR = 140, IC = 98-195, 35 décès) et dans la Cohorte-O (SMR = 143, IC = 29-418, 3 décès) ne se retrouve pas dans la Cohorte-N (SMR = 100, IC = 43-197, 8 décès). A l'inverse, l'excès non significatif de décès par cancers de la prostate noté dans la cohorte américaine (Cohorte-N : SMR = 138, IC = 80-221, 17 décès ; Cohorte-O : SMR = 124, IC = 40-289, 5 décès) n'est pas signalé dans l'étude européenne (résultat non présenté).

L'excès de décès par cancer de la vessie observé dans le précédent suivi de l'étude européenne (Simonato *et al.* 1986) ne se confirme pas avec la dernière mise à jour de la cohorte (SMR = 108, IC = 65-169, 19 décès). Aucun excès n'est observé pour cette localisation dans la cohorte américaine (Cohorte-N : SMR = 76, IC = 16-222, 3 décès ; Cohorte-O : SMR = 82, IC = 2-457, 1 décès).

En conclusion, aucun excès significatif n'est observé. Seule la mortalité par cancer du rectum est élevée dans les trois cohortes, mais aucune relation avec des indicateurs indirects d'exposition n'apparaît dans la seule étude où cette relation a pu être évaluée.

L'ensemble des résultats ne permet pour aucune localisation de conclure à l'existence d'un risque élevé pour les travailleurs de la production de laine de roche/laitier.

Laine de verre

Les études disponibles sont les sous-cohortes des études multicentriques américaine et européenne concernant des usines de laine de verre, qui ont fait l'objet d'études de cohorte, et pour certaines d'entre elles d'études complémentaires de type cas-témoins au sein d'une cohorte. On dispose aussi d'une étude de cohorte canadienne (Shannon *et al.* 1987) et d'une étude de cohorte française (Moulin *et al.* 1986). Comme pour la partie du rapport consacrée à la laine de roche, on utilisera préférentiellement les publications les plus récentes pour les études ayant fait l'objet de plusieurs publications : Marsh *et al.* 1990, Shannon *et al.* 1987, Boffetta *et al.* 1997, en ayant recours à des publications plus anciennes lorsque des données d'intérêt ne sont pas présentées dans la dernière publication et à des analyses détaillées de sous-cohortes incluses dans les études multicentriques lorsqu'elles sont disponibles (Chiazze *et al.* 1993 ; Gardner *et al.* 1988).

Cancer du poumon

Les résultats de la cohorte C.M. USA concernent l'ensemble des cancers respiratoires (CIM-8 : 160-163). Sur l'ensemble de la cohorte, les cancers du poumon représentent plus de 95 % des cancers respiratoires (474/497). Le nombre exact de décès par cancer du poumon et la part des cancers du poumon parmi les cancers respiratoires ne sont cependant pas précisés pour la sous-cohorte laine de verre.

Résultats d'ensemble

Le tableau 3-18 présente les principales caractéristiques des cohortes disponibles et les SMR globaux observés.

La cohorte américaine incluant toutes les usines de laine de verre montre un léger excès significatif de cancer du poumon, même lorsqu'on utilise une population de référence locale. Lorsqu'on exclut les usines fabriquant à la fois de la laine de verre et des filaments continus, cet excès n'est plus significatif ; on ne dispose pas des SMR spécifiques chez les travailleurs de courte durée. La petite cohorte canadienne, qui comporte moins de 20 décès par cancer du poumon montre un très net excès ; la population de référence est celle de la province d'Ontario où est située l'usine, et la définition de la cohorte exclut les travailleurs de courte durée (seuls ont été inclus les travailleurs ayant eu un emploi d'au moins 90 jours). La cohorte française n'inclut que 5 cas ; elle ne montre aucun excès, mais sa faible taille interdit toute conclusion (cette cohorte a étudié plus particulièrement le risque de cancer des voies aéro-digestives supérieures, et aucune analyse détaillée n'est présentée pour le cancer du poumon ; c'est pourquoi nous ne la mentionnerons plus dans la

Tableau 3-18 Cancer du poumon. SMR selon la population de référence et les travailleurs de courte et longue durée

Cohorte	N	Décès			SMR			
		n	%	nKP	SMR _L (IC)	SMR _N (IC)	CD	LD
C.M. USA								
Marsh <i>et al.</i> 1990								
<i>Ens. laine de verre</i>	14 815	5 044	34	340	112* (107-132)	NP	NP	NP
<i>Filaments excl. ^a</i>	≈ 12 500	NP	NP	99	107 (87-130)	NP	NP	NP
Canada								
Shannon <i>et al.</i> 1987 (usine slt)	2 557	157	6	19	199* (120-311)	NP	NP	NP
France								
Moulin <i>et al.</i> 1986	1 374	NP	NP	5 ^b	NP	74 ^b (24-172)	NP	NP
C.M. Europe								
Boffetta <i>et al.</i> 1995	8 335	1 936	23	157	112 (95-131)	127* (108-149)	140 (64-266)	127* (107-150)

a : usines produisant à la fois de la laine de verre et des filaments continus exclus.

b : données d'incidence (nombre de cas incidents ; SIR).

* p < 0,05.

nKP : nombre de décès par cancer du poumon ; CD : courte durée ; LD : longue durée ; NP : non précisé.

suite de ce chapitre). Le sous-ensemble « laine de verre » de la cohorte européenne montre un excès significatif de cancer du poumon chez les travailleurs de longue durée ; le SMR pour les courtes durées est augmenté (140), mais de façon non significative. L'excès de cancer du poumon observé lorsqu'on utilise une population de référence nationale diminue (112) et n'est plus significatif lorsque la référence est locale.

On constate donc, pour les cohortes « laine de verre » (à l'exception de la petite cohorte française qui ne réunit que 5 cas), un excès de cancer du poumon dans toutes les cohortes prises en compte.

Effet de confusion potentiel du tabac

On a déjà discuté, dans la partie consacrée aux cohortes « laine de roche », les données disponibles qui n'orientent pas vers un effet du tabac qui pourrait, à lui seul, expliquer les excès de cancer du poumon observés.

Effet de confusion potentiel dû aux autres cancérrogènes de l'environnement professionnel

La seule étude disponible qui ait formellement étudié le rôle des autres cancérrogènes professionnels dans l'industrie de la laine de verre concerne

l'usine Owens-Corning, qui est incluse dans la cohorte américaine, dont elle compose environ 40 % de l'effectif total ; elle est donc raisonnablement informationnelle. Chiazze *et al.* (1993) ont reconstitué rétrospectivement l'exposition à divers facteurs dans cette usine : amiante, talc, formaldéhyde, silice, fumées d'asphalte, particules totales. L'analyse du rôle de ces facteurs ne montre pas d'association avec le risque de cancer du poumon dans cette cohorte, et le risque associé à l'exposition aux fibres de laine de verre n'est pas diminué lorsqu'on ajuste sur les autres facteurs, indiquant l'absence d'un effet de confusion positif.

Indicateurs indirects d'exposition

Le tableau 3-19 présente quelques résultats globaux du SMR selon la durée d'emploi et le TEDE.

Durée d'emploi Dans la cohorte américaine, on note un excès significatif dans la catégorie de durée d'emploi la plus courte, cet excès disparaissant pour les durées les plus longues. Dans la cohorte canadienne, le très petit nombre de décès ne permet pas une analyse détaillée, mais aucune indication de modification du risque avec la durée d'emploi n'apparaît. Dans la cohorte européenne, la seule catégorie de durée d'emploi pour laquelle un excès significatif est observé est celle de 10-19 ans, cet excès disparaissant ensuite. Il n'apparaît donc aucune tendance à l'augmentation du risque avec la durée d'emploi.

TEDE Dans la cohorte américaine, on note une très légère augmentation monotone des SMR avec le TEDE ; cependant cette augmentation est très faible et loin de la significativité, et la tendance disparaît lorsque sont exclues les usines produisant également des filaments continus. La cohorte canadienne ne montre pas non plus d'association du risque avec le TEDE. Lorsque les sujets sont classés en deux catégories de TEDE (< 10 ans ; ≥ 10 ans) et de durée d'emploi (< 5 ans ; ≥ 5 ans), le SMR le plus élevé, mais très loin de la significativité car basé sur 2 décès observés, se situe au contraire dans les catégories les plus basses de ces deux variables. Dans la cohorte européenne, on observe par contre un excès significatif de cancer du poumon parmi les travailleurs ayant une durée de suivi ≥ 20 ans, le SMR n'augmentant pas pour la catégorie 30 ans et plus par rapport à celle ayant 20-29 ans de suivi. Au total, on n'observe pas de tendance caractérisée d'évolution du risque en fonction du TEDE.

Indicateurs directs d'exposition

La cohorte américaine a fait l'objet d'une analyse par régression de Poisson où la concentration moyenne de fibre et l'exposition cumulée ont été introduites avec d'autres variables d'intérêt (usine, durées de suivi et d'emploi, etc) (Marsh *et al.* 1990). On n'observe aucune association entre les variables d'exposition et le SMR.

Tableau 3-19 SMR selon la durée d'emploi et le TEDE — Cohortes laine de verre

Cohorte	N	Décès			SMR ^a IC à 95 % (nKP)							
		n	%	nKP	TEDE				Durée de l'emploi			
					≤ 10	10-19	20-29	30 +	≤ 10	10-19	20-29	30 +
C.M. USA												
Marsh <i>et al.</i> 1990												
Ens. laine de verre	14 815	5 044	34	340	92 46-165 (11)	107,6 80-142 (49)	111,4 92-133 (118)	115 98-134 (162)	120,7* 104-139 (190)	98,1 74-127 (56)	109,3 84-140 (62)	97,4 67-138 (32)
Filaments excl. ^b	≈ 12 500	NP	NP	99	94,5 31-220 (5)	105,6 66-160 (22)	117,1 87-154 (51)	90,8 56-139 (21)	133,9* 102-173 (59)	85,6 52-132 (20)	94,9 57-148 (19)	18,9 0.5-105 (1)
Canada												
Shannon 1987 (usine slit)	2 557	157	6	19	244 30-881 (2)	198 64-461 (5)	162 65-334 (7)	270 87-629 (5)	290 133-551 (9)	147 48-343 (5)	165 53-384 (5)	
C.M. Europe												
Boffetta <i>et al.</i> 1995	8 335	1 936	23	157	79 42-135 (13)	127 ^a 92-171 (43)	141* 106-185 (53)	136* 100-180 (48)	115 92-142 (89)	168* 123-225 (45)	117 66-193 (15)	

a : SMR_L pour les études C.M. USA et Canada ; SMR_N pour l'étude C.M. Europe.

b : usines produisant à la fois de la laine de verre et des filaments continus exclues.

Chiazze *et al.* (1993), dans l'étude cas-témoins au sein de la cohorte américaine Owens-Corning, observent un odds-ratio ajusté sur de nombreuses variables individuelles et d'exposition non significatif de 1,72 (IC : 0,76-3,8) dans la classe de niveau d'exposition cumulée 100-299 f/ml × mois (la catégorie de référence étant < 100 f/ml × mois) ; mais le odds-ratio de la classe la plus élevée ((300 f/ml × mois) est inférieur à 1. Il est par contre intéressant de noter que dans cette même analyse, on observe un doublement (non significatif) de risque de cancer du poumon chez les sujets ayant commencé à travailler avant 1945 par rapport à ceux qui ont commencé après cette date (odds-ratio : 1,94 ; IC : 0,85-4,4), et le risque de ceux qui ont commencé à travailler dans l'usine avant l'âge de 35 ans est environ 4 fois plus élevé que parmi ceux qui ont commencé après cet âge (odds-ratio pour les sujets ayant commencé après 35 ans : 0,24 ; IC : 0,08-0,71). Ces résultats ne sont pas expliqués par des variables de statut social ni par le tabagisme, qui sont pris en compte dans l'analyse, et peuvent indiquer un risque associé aux périodes les plus anciennes chez des sujets alors jeunes.

La cohorte canadienne n'a pas fait l'objet d'une analyse du risque en fonction des niveaux d'exposition.

On ne dispose pas d'une estimation des niveaux d'exposition pour l'ensemble des usines de laine de verre de la cohorte européenne. Il apparaît cependant (Boffetta *et al.* 1997) un risque significativement supérieur pour les travailleurs de la période dite « intermédiaire » entre celle où on n'utilisait pas de liant et où les opérations étaient essentiellement manuelles, et la période la plus récente où les niveaux d'exposition sont les plus faibles (Tableau 3-20).

Tableau 3-20 Cancer du poumon. Nombre de décès et SMR selon la phase technologique dans la cohorte C.M. Europe

Phase	Ensemble de la cohorte		Longue durée (≥ 1 an)	
	nKP	SMR _N (IC à 95 %)	nKP	SMR _N (IC à 95 %)
ancienne	24	113 (73-169)	19	107 (64-167)
intermédiaire	109	137* (113-166)	100	140* (114-170)
récente	24	106 (68-158)	21	102 (63-156)

* P < 0,05

Ce résultat a d'autant plus d'intérêt que du fait de la période d'observation prise en compte, ce sont les travailleurs de la période intermédiaire qui fournissent le plus grand nombre de décès, ce qui donne une meilleure

puissance à l'analyse. Cependant, cet excès de risque observé est largement atténué lorsque le SMR est calculé avec des taux locaux.

Une étude cas-témoins a été réalisée au sein de la cohorte d'une des usines de l'étude européenne, en Grande-Bretagne (Gardner *et al.* 1988). Des mesures récentes de concentration atmosphérique en fibres ont été faites, mais n'ont pas été utilisées formellement dans l'analyse qui a étudié les risques par profession et secteur d'activité au sein de l'usine. Les niveaux sont du même ordre de grandeur que dans les autres cohortes. L'étude a porté sur 73 cas de cancer du poumon (dont 7 femmes) et 506 témoins. Cette étude est essentiellement négative, aucune association n'étant observée entre les professions exposées aux fibres et le risque de cancer du poumon. Un point d'intérêt particulier de cette étude est qu'un effort a été fait pour isoler l'exposition aux fibres « ultra-fines » qui ont été produites dans cette usine ; mais le trop petit nombre de travailleurs concernés ne permet pas une analyse valide du risque associé à cette exposition spécifique.

Conclusion

Quelques indications de la possibilité d'un risque de cancer du poumon existent : SMR globaux significativement élevés, risques plus élevés dans certaines cohortes pour des périodes anciennes où l'exposition a vraisemblablement été plus importante, absence d'arguments solides concernant des effets de confusion liés au statut social, au tabac ou à d'autres facteurs professionnels cancérigènes.

Mais les données ne sont pas cohérentes et on n'observe pas d'association entre le risque et les indicateurs directs d'exposition. Cependant les données sont moins nombreuses que pour la laine de roche, et les niveaux d'exposition encore plus faibles. On ne peut donc pas exclure, malgré l'absence d'un risque associé à l'exposition aux fibres de laine de verre dans les cohortes étudiées, la possibilité d'un effet cancérigène à des niveaux plus importants, qui caractérisent vraisemblablement certaines catégories d'utilisateurs de ces fibres (Schneider 1996). Finalement toutes les observations faites à propos de la laine de roche sur les limites méthodologiques de l'interprétation des résultats s'appliquent ici, de façon encore plus nette, rendant particulièrement incertaines les conclusions qui peuvent être tirées des études épidémiologiques concernant la production de laine de verre.

Mésothéliome

Le tableau 3-21 donne la description des cas de mésothéliome observés dans les différentes cohortes.

Dans la cohorte européenne, un décès par mésothéliome a été constaté parmi les travailleurs de la production de laine de verre (Boffetta *et al.* 1997). Ce décès est survenu 37 ans après la date d'embauche, avec une durée d'emploi de 25 ans.

Tableau 3-21 Risque de mésothéliome dans les cohortes laine de verre

Étude	Nb personnes -années	Nb méso. observés	Nb méso. attendus	Histoire professionnelle des cas observés				
				usine	année naiss.	année décès	début emploi	durée emploi
C.M. USA Marsh 1990	NP	3 décès	entre 1 et 2					
				6	?	1980	1950	9 ans
				9	?	1983	1940	6 ans
				9	?	?	?	?
C.M. Europe Boffetta <i>et al.</i> 1997	201 015 (22405 avec durée de suivi > 30 ans)	1 décès	< 1	usine	année naiss.	année décès	début emploi	durée emploi
				10	1935	1990	1953	25 ans
Cohorte Canada Shannon <i>et al.</i> 1987	43 216	1 décès	< 1		année naiss.	année décès	début emploi	durée emploi
					1910	1976	1948	19 ans
Cohorte France Moulin <i>et al.</i> 1986	12 793 (3 178 avec durée de suivi > 20 ans)	0	< 1					

Trois décès ont été observés dans la sous-cohorte laine de verre de l'étude américaine (Marsh *et al.* 1990 ; Enterline *et al.* 1987). Deux sont survenus dans l'usine 9, produisant également des filaments continus. Un de ces cas a été revu par le panel de l'UICC et le diagnostic de mésothéliome n'a pas été confirmé. L'autre cas est décédé en 1983 après avoir été employé de 1940 à 1945. Le troisième décès, survenu en 1980, concerne un travailleur employé de 1954 à 1958 dans l'usine 6, mais également employé auparavant de 1940 à 1941 dans un chantier naval, et donc potentiellement exposé à l'amiante. Les deux usines (6 et 9) ont produit des fibres de faible diamètre ($< 1,5 \mu\text{m}$).

Le nombre attendu de décès par mésothéliome a été estimé à 1,45 pour l'ensemble de la cohorte. Ce nombre doit être assez proche du nombre attendu pour les travailleurs de la laine de verre, qui forment la majorité de la cohorte.

Dans la cohorte canadienne de travailleurs d'une usine de laine de verre (Shannon *et al.* 1987), les dossiers cliniques des cas de cancer ont été examinés, et le diagnostic de mésothéliome a été évoqué pour un cas de cancer de l'estomac. Après l'examen de matériel histologique par trois anatomo-pathologistes, le diagnostic de mésothéliome n'a pas été confirmé.

Aucun cas de mésothéliome n'a été observé dans l'étude française (Moulin *et al.* 1986).

Comme pour les études concernant la laine de roche, les cohortes de travailleurs de la production de laine de verre n'ont pas la puissance et le recul suffisants pour mettre en évidence un excès de mésothéliomes. L'existence d'un tel excès, bien que non démontrée jusqu'à présent, ne peut donc être exclue.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Les résultats concernant les cancers des voies aéro-digestives supérieures sont résumés dans le tableau 3-22.

Dans l'étude européenne (Boffetta *et al.* 1995), un excès non significatif de décès par cancer de la cavité buccale et du pharynx est observé (SMR = 130, 10 décès observés). Des SMR élevés sont observés dans 3 usines (usines 7 en Suède, 10 au Royaume-Uni, 14 en Italie) sur les 5 composant la sous-cohorte des travailleurs de la production de laine de verre.

Le SMR pour les cancers du larynx est inférieur à 100 (SMR = 93, 4 décès observés). Toutefois, les 4 décès par cancer du larynx sont tous survenus dans l'usine italienne (usine 14), pour laquelle le SMR atteint 320 (IC = 87-819). Ces 4 décès avaient déjà été observés lors du précédent suivi de la cohorte, pour lequel on observait, dans l'usine italienne, un excès de cancers du larynx, augmentant avec la durée d'emploi, le temps écoulé depuis le premier emploi et un score d'exposition cumulée (Bertazzi *et al.* 1986). Aucun autre décès par

Tableau 3-22 Risque de cancers des VADS dans les cohortes laine de verre

Étude	Cavité buccale, pharynx			Larynx			Ensemble VADS			Relation avec indicateurs d'exposition
	obs.	SMR _N	IC	obs.	SMR _N	IC	obs.	SMR _N	IC	
C.M. USA Marsh <i>et al.</i> 1990	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
C.M. Europe Boffetta <i>et al.</i> 1997 durée emploi ≥ 1 an	10	130	62-239	4	93	25-239	14	117	64-196	pas de relation
	10	147	70-270	4	108	29-277	14	133	73-223	
Cohorte Canada Shannon <i>et al.</i> 1987	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Cohorte France Moulin <i>et al.</i> 1986	14	SIR = 213	116-357	5	SIR = 230	75-536	19	SIR = 218	131-341	relation positive avec la durée d'emploi

cancer du larynx n'est cependant survenu dans cette usine pendant les sept années de suivi supplémentaires.

Pour l'ensemble des cancers des VADS, le SMR est de 117. Aucun décès par cancer des VADS n'a été observé chez les travailleurs à court terme (durée d'emploi < 1 an). Les SMR observés chez les travailleurs ayant une durée d'emploi au moins égale à un an sont donc légèrement plus élevés, bien que non significatifs (cavité buccale, pharynx : SMR = 147 ; larynx : SMR = 108 ; ensemble VADS : SMR = 133).

L'étude d'incidence (qui ne prend pas en compte l'usine italienne) ne met pas en évidence de risque de cancer des VADS significativement élevé (cavité buccale, pharynx : SIR = 88, 7 cas observés ; larynx : SIR = 171, 5 cas observés).

L'analyse en fonction de la durée d'emploi et du temps écoulé depuis le premier emploi ne met en évidence aucune relation nette avec la mortalité ou l'incidence des cancers des VADS.

Dans le dernier suivi de la cohorte des travailleurs de la production de fibres minérales artificielles aux États-Unis (Marsh *et al.* 1990), les résultats concernant les cancers des VADS ne sont pas présentés spécifiquement pour la sous-cohorte des travailleurs de la laine de verre. Sur l'ensemble de la cohorte, composée majoritairement de travailleurs d'usines de laine de verre, on observe cependant un excès non significatif de décès par cancer des VADS. Les SMR_L sont de 131,9 (IC = 96-177) pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (44 décès observés), de 120,4 (IC = 75-184) pour les cancers du larynx (21 décès observés) et de 128 (IC = 99-163) pour l'ensemble des VADS.

L'étude canadienne d'une cohorte de travailleurs d'une usine de laine de verre (Shannon *et al.* 1987) ne mentionne pas de décès par cancer des VADS.

L'étude de cohorte conduite en France dans une usine de fabrication de laine de verre (Moulin *et al.* 1986) met en évidence une incidence significativement élevée de cancers des VADS (SIR = 218, 19 cas observés). Cette incidence élevée est retrouvée pour toutes les localisations : larynx (SIR = 230, 5 cas observés), cavité buccale (SIR = 301, 9 cas observés) et pharynx (SIR = 140, 5 cas observés). L'excès de cancers des VADS est limité aux travailleurs de la production, et les SIR augmentent avec la durée d'exposition. La consommation de tabac des sujets présents dans l'usine au moment de l'enquête ne semble pas différer de celle de la population française. Les nombres de cas attendus sont cependant calculés à partir de taux d'incidence observés dans d'autres départements que celui où est situé l'usine. L'utilisation d'une population de référence discutable explique difficilement toutefois la relation observée avec la durée d'emploi et le fait que l'excès soit limité aux travailleurs de la production. Cette cohorte a fait l'objet d'un nouveau suivi par d'autres auteurs (Czernichow, rapport non publié). Avec trois ans d'incidence supplémentaires, 3 nouveaux cas ont été observés. Les SIR diminuent

nettement par rapport à l'étude précédente [larynx : SIR = 118 (IC = 43-256), 6 cas observés ; cavité buccale, pharynx : SIR = 155 (IC = 89-252), 16 cas observés ; ensemble des VADS : SIR = 143 (IC = 90-216)]. Le risque élevé observé précédemment ne semble donc pas se confirmer. Cependant, la relation avec la durée d'exposition subsiste, les 3 nouveaux cas étant survenus chez des travailleurs exposés plus de 20 ans.

Seules deux études (Bertazzi *et al.* 1986 ; Moulin *et al.* 1986) ont mis en évidence un excès significatif de cancers de la cavité buccale, du pharynx et/ou du larynx, compatible avec une origine professionnelle car associé à des indicateurs d'exposition. Il est intéressant de noter que les seules études positives proviennent de pays dans lesquels l'incidence de ces cancers est élevée. Ces résultats sont toutefois basés sur un faible nombre de cas, ne semblent pas être confirmés après extension de la période de suivi et ne sont pas non plus confirmés par les résultats globaux de la cohorte européenne. En outre, les résultats de la plus importante cohorte de travailleurs de la production de laine de verre ne sont pas disponibles pour ces localisations. Il est donc difficile d'émettre un jugement concernant l'éventuel effet de l'exposition aux fibres de laine de verre sur la survenue de cancers des voies aéro-digestives supérieures.

Autres localisations de cancer

Dans la cohorte européenne (Boffetta *et al.* 1995), des SMR légèrement élevés, non significatifs, sont observés pour les cancers de la vessie ($SMR_N = 117$; IC = 67-191 ; 16 décès) et du rectum ($SMR_N = 114$; IC = 71-173 ; 22 décès), l'excès étant limité aux travailleurs employés moins d'un an pour ce dernier site. Des excès pour ces localisations étaient déjà observés pour la précédente mise à jour, et les SMR diminuent avec l'extension de la période de suivi. Aucune relation n'est observée avec la durée d'emploi et le temps écoulé depuis le premier emploi.

Un excès significatif de décès par cancer des os est également observé ($SMR_N = 276$; IC = 101-602 ; 6 décès observés). Un cas de cancer des os est signalé dans la cohorte française (Moulin *et al.* 1986). Aucun résultat concernant cette localisation de cancer n'est présenté dans les autres cohortes.

Dans la cohorte canadienne (Shannon *et al.* 1987) un SMR_L de 166 (IC = 45-425), non significatif et basé sur 4 décès seulement, est observé pour les cancers des organes génito-urinaires. Les SMR sont inférieurs à 100 pour les autres groupes de localisations étudiés (système digestif et système hémato-poiétique).

Dans la cohorte américaine (Marsh *et al.* 1990), aucun résultat sur les cancers non respiratoires n'est donné spécifiquement pour le secteur laine de verre.

laine de verre ne sont effectivement disponibles que pour la cohorte européenne. Bien qu'aucun excès cohérent n'apparaisse, il n'est pas possible de conclure de façon définitive à partir d'une seule étude.

Filaments continus

L'étude des effets de l'exposition aux filaments continus sur la santé est réalisée à partir de l'étude C.M. USA et C.M. Europe, dans lesquelles plusieurs entreprises produisaient des filaments continus. Deux autres études de cohorte, l'une réalisée au Canada et l'autre en Caroline du Sud (États-Unis) complètent cette analyse (Shannon *et al.* 1990 ; Chiazze *et al.* 1997). Une étude cas témoins dans la cohorte de Caroline du Sud a également été mise en place. Une description détaillée de ces études figure dans la deuxième partie de ce chapitre.

Cancer du poumon

Les résultats de la cohorte C.M. USA concernent l'ensemble des cancers respiratoires (CIM-8 :160-163).

Résultats d'ensemble

Le tableau 3-23 présente les SMR par cancer du poumon.

Tableau 3-23 SMR par cancer du poumon selon la population de référence

Cohorte	N	Décès			SMR (IC 95 %)	
		n	%	nKP	SMR _L	SMR _N
C.M. USA ¹ Enterline <i>et al.</i> 1987	3 435	988	29	64	92 (71-120) ²	95 (73-123)
C.M. USA ³ Marsh <i>et al.</i> 1990	3 435	np	np	84	98 (78-122)	np
C.M. Europe Boffetta <i>et al.</i> 1995)	4 159	327	8	25	107 (69-157)	127 (83-188)
Canada Shannon <i>et al.</i> 1990	1 465	96	7	11	136 (68-243)	np
Caroline du Sud Chiazze <i>et al.</i> 1997 Watkins <i>et al.</i> 1997	4 631	598	13	53	101 (75-133) ²	103 (77-136) ²

1 : Suivi jusqu'en 1982.

2 : Calcul par les auteurs du présent rapport.

3 : Suivi jusqu'en 1985.

A la fin du suivi en 1982, 64 sujets de la cohorte C.M.USA étaient décédés d'un cancer du poumon, pour 67,4 décès attendus en prenant la population

nationale américaine comme référence (SMR = 95, Enterline *et al.* 1987). Le nombre de décès par cancer du poumon dans la cohorte C.M. Europe est légèrement supérieur à la mortalité attendue (SMR_N = 127 ; IC = 83-188), sans atteindre la significativité statistique. Toutefois, l'exclusion des travailleurs de courte durée (< 1 an) entraîne une diminution du SMR (SMR_N = 111 ; IC = 61-186). On observe des résultats similaires dans l'étude de Caroline du Sud (Chiazze *et al.* 1997).

Si l'on considère les SMR calculés à partir de la mortalité régionale de référence, le nombre de décès par cancer du poumon observé est très proche du nombre attendu, et les SMR_L non significativement différents de 100. De même que ci-dessus, l'exclusion des travailleurs de courte durée dans la cohorte C.M. Europe conduit à une diminution de la valeur du SMR (SMR_L = 90 ; IC = 50-148). Ainsi dans l'ensemble, la mortalité par cancer du poumon des sujets de ces cohortes n'est pas significativement différente de la mortalité par cancer du poumon de la population générale prise en référence.

Effet de confusion potentiel dû au tabac et aux autres cancérigènes de l'environnement professionnel

Comme cela a été souligné précédemment, le tabac est un facteur de confusion potentiel important. L'absence d'information sur la consommation de tabac individuelle des sujets des cohortes conduit à étudier de façon indirecte le rôle potentiel du tabac dans les résultats présentés ci-dessus. Il faut néanmoins souligner que l'on se situe dans un contexte où l'on ne décèle pas d'excès de mortalité par cancer du poumon dans ces cohortes. La question qui se pose alors est l'existence d'un biais de confusion négatif lié au tabac, si les sujets des cohortes fumaient en moyenne moins que la population générale de référence, empêchant ainsi de mettre en évidence un risque lié à l'exposition aux filaments continus.

Par ailleurs, le problème d'une confusion possible liée aux autres cancérigènes de l'environnement ne se pose pas réellement puisque l'on n'observe pas d'excès de mortalité par cancer du poumon dans ces cohortes.

Autres causes de décès potentiellement dues au tabac Comme le montre le tableau 3-24, on n'observe pas dans l'ensemble de différence significative de mortalité pour les causes suivantes : cardiopathies ischémiques, cancer de vessie et causes externes. Ces résultats étayent l'hypothèse que les sujets inclus dans les cohortes avaient une consommation de tabac similaire à celle de la population de référence.

Utilisation de données agrégées de consommation de tabac L'étude cas témoins réalisée sur l'ensemble de la cohorte américaine afin de mieux tenir compte de l'effet de confusion potentiel du tabac n'a pas donné lieu à des analyses statistiques ajustées sur la consommation de tabac spécifiquement pour la sous cohorte filaments continus. A partir des résultats de cette enquête et en se basant sur la consommation de tabac des témoins, les auteurs ont montré que

Tableau 3-24 SMR_N (IC 95 %) pour différentes pathologies associées au tabac selon les études

Cohorte*	Cardiopathies ischémiques	Cancer de la vessie	Causes externes
C.M. Europe Boffetta <i>et al.</i> 1995	120 (94-152)	0 (0-206)	187 (146-236)
Canada Shannon <i>et al.</i> 1990	np	np	79 (46-126)
Caroline du Sud Chiazze <i>et al.</i> 1997	83 (67-101)	108 (92-167)	123 (98-151)

* Ces résultats ne sont pas disponibles pour l'étude C.M.USA.

l'ensemble de la cohorte avait une consommation de tabac tout à fait comparable à la consommation de la population américaine. Chiazze *et al.* ont également développé une étude cas témoins au sein de la cohorte. Cette étude comprenait 47 cas et 122 témoins, mais les données de consommation de tabac concernent 34 cas seulement. Il est de plus difficile d'utiliser ces résultats, car les auteurs ont considéré comme facteur de risque non pas l'exposition des salariés aux filaments continus mais l'exposition « aux fibres respirables bêta ». Il s'agit de fibres qui ont été fabriquées pendant une courte période de la vie de l'entreprise (1963-1968) dans un seul département. Les odds-ratio associés à l'exposition aux fibres bêta étaient de 0,9 (IC = 0,4-2,2) pour l'ensemble des cas et les témoins et de 0,8 (IC = 0,3-2,2) si l'analyse était restreinte aux fumeurs.

En conclusion, il est peu vraisemblable que l'absence d'excès de mortalité par cancer du poumon dans ces cohortes soit liée à un effet de confusion négatif du tabac.

Indicateurs indirects d'exposition

Étude en fonction du temps écoulé depuis l'embauche Comme nous l'avons précédemment signalé, l'étude en fonction du temps écoulé depuis l'embauche permet de prendre en compte, d'une part, l'effet de sélection à l'embauche (*healthy worker effect*) et, d'autre part, le temps de latence nécessaire au développement de la maladie. Les SMR par cancer du poumon dans les deux cohortes C.M. USA et C.M. Europe en fonction du temps écoulé depuis l'embauche sont présentés dans le tableau 3-25. Les résultats ne montrent aucune tendance à l'augmentation des SMR en fonction du temps écoulé depuis l'embauche.

L'étude de cohorte canadienne ne montre pas non plus d'augmentation des SMR par cancer du poumon en fonction du temps écoulé depuis l'embauche (Shannon *et al.* 1990). On observe à l'inverse une diminution des SMR entre les décès survenus moins de 15 ans après le début d'exposition (SMR = 209 ; IC = 57-535) et ceux survenus après plus de 15 ans (SMR = 114 ; IC = 46-235). Il faut toutefois noter que ces résultats sont observés sur un petit nombre

Tableau 3-25 SMR par cancer du poumon en fonction du temps écoulé depuis l'embauche

Cohorte	Temps écoulé depuis l'embauche (années)				Total
	< 10	10-19	20-29	≥ 30	
C.M. Europe					
nKP	9	10	6	0	25
SMR _L (IC)	183 (83-347)	83 (40-152)	98 (36-213)	0 (0-1 272)	107 (69-157)
C.M. USA					
nKP	6	8	42	28	84
SMR _L (IC)	103 (38-224)	47 (20-93)	122 (87-166)	99 (66-144)	98 (78-122)

de décès respectivement 4 et 7. Enfin l'étude de Chiazzè *et al.* ne publie pas de résultats en fonction de ce paramètre.

En résumé, les résultats ne permettent pas d'observer une augmentation du risque de cancer du poumon parallèle à une augmentation du temps écoulé depuis l'embauche. Ce résultat n'est pas en faveur d'un lien entre l'exposition aux filaments continus et le cancer du poumon.

Étude en fonction de la durée d'emploi Les SMR estimés en fonction de la durée d'emploi dans les deux études C.M. Europe et C.M. USA, figurent dans le tableau 3-26. Ces résultats ne sont pas publiés dans les deux autres études de cohorte du Canada et de Caroline du Sud (Shannon *et al.* 1990 ; Chiazzè *et al.* 1997). Les résultats ne montrent aucune tendance à l'augmentation du risque en fonction de la durée d'emploi.

L'étude simultanée du rôle de la durée d'emploi et du temps écoulé depuis l'embauche ne modifie pas les précédents résultats. La prise en compte du

Tableau 3-26 SMR par cancer du poumon selon la durée d'emploi

Cohorte	Durée d'emploi (années)					
	< 10		10-19	20-29	≥ 30	
	< 1	1-4	5-9			
C.M. Europe						
nKP	10	5	6	10	6	0
SMR (IC)	188 (90-436)	115(37-268)	141 (52-307)	83 (40-152)	98 (36-213)	0 (0-1 272)
C.M. USA						
nKP		51		12	18	3
SMR (IC)		113 (84-149)		61 (31-107)	121 (72-191)	54 (11-158)

temps écoulé depuis l'embauche ne fait pas apparaître de lien entre la durée d'emploi à la production de filaments continus et le risque de cancer du poumon. Inversement, la prise en considération de la durée d'emploi ne permet pas de mettre évidence un lien entre l'exposition et la mortalité par cancer du poumon, quel que soit le délai écoulé depuis l'embauche.

L'absence totale de relation entre le risque de cancer du poumon et la durée d'emploi quel que soit le délai écoulé depuis l'embauche ne milite pas en faveur d'une relation entre l'exposition aux filaments continus et le risque de cancer du poumon.

Indicateurs directs d'exposition

Des mesures environnementales ont été réalisées lors de la mise en place de l'étude de cohorte américaine dans toutes les entreprises (sauf une) (Enterline *et al.* 1987). Ces mesures ont permis la construction de matrices emplois-expositions. Les résultats présentés concernent les fibres d'un diamètre inférieur à 3 µm. Les niveaux d'exposition dans les trois entreprises spécifiques de la production de filaments continus étaient en moyenne très faibles, respectivement de 0,021, 0,003 et 0,005 f/ml. De même les niveaux moyens d'exposition cumulée étaient très faibles (2,7, 0,5 et 0,5 f/ml × mois). L'analyse des SMR par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée ne fait apparaître aucune tendance significative (Tableau 3-27).

Tableau 3-27 SMR par cancer du poumon dans la cohorte C.M. USA en fonction de l'exposition cumulée

Exposition cumulée (f/ml × mois)	Personnes-années	Décès observés	SMR _L (IC)
< 2,14	77 146	53	96 (72-126)
2,14-4,67	5 386	3	51 (11-149)
4,67-9,99	3 864	7	117 (47-241)
≥ 10	625	1	62 (2-345)

L'étude de Shannon *et al.* (1990) a également recherché l'existence d'une relation entre l'exposition cumulée et la mortalité par cancer du poumon. Aucune tendance n'est mise en évidence à partir de cette analyse.

En conclusion, la prise en compte du niveau d'exposition ne permet pas de mettre en évidence un excès de mortalité par cancer du poumon en relation avec cette exposition.

Conclusion

Les études de cohorte disponibles et spécifiques de la production de filaments continus ne nous permettent pas de mettre en évidence un lien entre cette

exposition et le risque de cancer du poumon. Il faut toutefois souligner que les filaments continus ont un diamètre de 10 µm environ, et donc peu respirables. Une faible proportion de ces fibres ont un diamètre de 3 µm et moins, mais les niveaux d'exposition à ces fibres dites « respirables » sont en moyenne très faibles, 10 fois moins élevés que ceux observés dans les usines de production de laine de roche et laine de laitier incluses dans la cohorte américaine.

Bien que la puissance de ces études soit relativement faible pour mettre en évidence un risque de cancer du poumon, l'exposition aux filaments continus ne semble pas associée à une augmentation du risque de cancer du poumon.

Cette conclusion n'est applicable, en toute rigueur, qu'à l'industrie de production. Néanmoins les quelques études disponibles montrent que les niveaux d'exposition aux filaments continus sont également très faibles chez les utilisateurs (inférieurs à 0.5 f/ml).

Mésothéliome

Aucun cas de mésothéliome n'a été observé dans les études portant sur des travailleurs d'usines ne produisant que des filaments continus (Boffetta *et al.* 1997 ; Marsh *et al.* 1990 ; Shannon *et al.* 1990 ; Chiazzè *et al.* 1997, Watkins *et al.* 1997) (Tableau 3-28).

Tableau 3-28 Mésothéliomes

Étude	Nb personnes-années	Nb mésothéliomes observés	Nb mésothéliomes attendus
C.M. USA Marsh <i>et al.</i> 1990	NR	0	< 1
C.M. Europe Boffetta <i>et al.</i> 1997	66 665 (durée de suivi ≥ 30 ans : 332)	0	< 1
Canada Shannon 1990	28 214 (durée de suivi ≥ 15 ans : 10 341)	0 ? (NR)	< 1
Caroline du Sud (USA) Chiazzè 1997 Watkins 1997	114 731	0	< 1

Les problèmes de puissance et de recul insuffisants sont encore plus importants dans le cas des filaments continus que pour les fibres évoquées précédemment, et rendent spécialement hasardeuse une conclusion sur le risque de mésothéliome.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Tableau 3-29 Risque de cancers des VADS dans les cohortes « Filaments continus »

Étude	Cavité buccale, pharynx			Larynx			Ensemble VADS			Relation avec indicateurs d'exposition
	obs.	SMR	IC	obs.	SMR	IC	obs.	SMR	IC	
C.M. USA Marsh <i>et al.</i> 1990	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
C.M. Europe Boffetta <i>et al.</i> 1995 durée emploi ≥ 1 an	3	SMR _N = 147	30-429	2	SMR _N = 123	15-444	5	SMR _N = 136 SMR _N = 132	44-317 27-385	pas de relation
Canada Shannon <i>et al.</i> 1990	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Caroline du Sud Chiazze <i>et al.</i> 1997	2	SMR _L = 87	11-315	2	SMR _L = 126	15-455	4	SMR _L = 103	28-264	NP

Dans l'étude de cohorte effectuée dans une usine canadienne de filaments continus, Shannon *et al.* (1990) ne signalent pas de mortalité élevée pour les cancers des VADS, mais les résultats concernant ce site ne sont pas présentés.

L'article de Marsh *et al.* (1990) sur la cohorte des États-Unis ne présente pas non plus de résultats spécifiques sur la mortalité par cancer des VADS chez les travailleurs de la production de filaments continus.

Dans la cohorte européenne, des SMR non significativement différents de 100, bien que légèrement élevés, sont observés pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (SMR = 147, 3 décès observés) et pour les cancers du larynx (SMR = 123, 2 décès observés). Au total, 5 décès par cancer des VADS sont observés, contre 3,67 attendus.

La cohorte de Caroline du Sud ne présente pas de mortalité élevée par cancer des VADS (Chiazze *et al.* 1997 ; Watkins *et al.* 1997).

D'après les résultats publiés, aucun excès de cancers des VADS n'est mis en évidence chez des travailleurs de la production de filaments continus. Pour ces cancers, la puissance statistique des études n'est cependant pas suffisante pour détecter une augmentation modérée de la mortalité.

Autres localisations de cancer

Dans les deux études pour lesquelles sont présentés des résultats sur les cancers non respiratoires (Boffetta *et al.* 1997 ; Chiazze 1997 et Watkins 1997), aucun excès significatif n'est mis en évidence. Les nombres de décès sont faibles pour toutes les localisations et ne permettent pas de tirer de conclusions.

Autres fibres

Peu d'études donnent des résultats permettant d'évaluer le risque de cancer associé à l'exposition à d'autres fibres que les laines de roche, de verre ou les filaments continus. La seule étude de cohorte disponible est une étude finlandaise de travailleurs exposés à la wollastonite (Huuskonen *et al.* 1983a).

Deux études cas-témoins permettent d'évaluer l'association entre expositions associées à la culture de la canne à sucre et risque de cancer du poumon (Brooks *et al.* 1992) et/ou de mésothéliome (Brooks *et al.* 1992 ; Sinks *et al.* 1994).

Le tableau 3-30 résume les résultats disponibles.

Cancer du poumon

Dans l'étude finlandaise de travailleurs exposés à la wollastonite (Huuskonen *et al.* 1983a), un SMR de 80, non significatif et basé sur 4 décès, est observé

Tableau 3-30 Cancer du poumon et mésothéliome dans les études « autres fibres »

Étude	Nombre de sujets	Résultats	Commentaires
Finlande Cohorte Wollastonite Huuskonen <i>et al.</i> 1983	238 (5 569 personnes-années)	<ul style="list-style-type: none"> cancer du poumon : hommes : 4 obs. ; SMR = 80 [22-205] femmes : 0 obs. 1 décès tumeur mésenchymateuse péritoine, mésothéliome possible (mais non confirmé) autres localisations : pas d'excès significatif 	femme employée de 1933 à 1949, décès en 1963 à 73 ans pas d'exposition à d'autres fibres
Floride Ind. canne à sucre, Cas-témoins Brooks <i>et al.</i> 1992	Cancer du poumon : 98 cas 98 témoins	<ul style="list-style-type: none"> emploi dans l'industrie de la canne à sucre : OR = 1,8 [0,5-7,5] résidence à proximité des champs de canne : pas d'association 	
Expositions environnementales et professionnelles	Mésothéliome : 44 cas 44 témoins	<ul style="list-style-type: none"> emploi dans l'industrie de la canne à sucre : 1 cas/0 témoin (exposition à l'amiante pour ce cas) résidence à proximité des champs de canne : pas d'association 	coupeurs de canne non résidents en Floride (→ non inclus)
Hawaii Ind. canne à sucre, Cas-témoins Sinks <i>et al.</i> 1994	93 cas 207 témoins = cancers non associés à l'amiante	<ul style="list-style-type: none"> emploi dans l'industrie de la canne à sucre : OR = 1.3 [0,4-3,8] 	pas de cas dans emplois exposés à des niveaux élevés de fibres

pour le cancer du poumon chez les hommes, après prise en compte d'une période de latence de 10 ans. Aucun décès par cancer du poumon n'a été noté chez les femmes.

Un risque légèrement élevé de cancer du poumon, mais non significatif (OR = 1,8 ; IC à 95 % = 0.5-7.5), est observé pour les travailleurs de l'industrie de la canne à sucre en Floride (Brooks *et al.* 1992). Les durées d'emploi et les types d'emplois exercés par les cas et les témoins diffèrent peu. Aucune association entre risque de cancer du poumon et distance entre le lieu de résidence et les champs de canne à sucre n'est observée. L'étude est cependant limitée aux résidents de Floride, ce qui a pour conséquence d'exclure les travailleurs saisonniers qui n'ont pas leur résidence habituelle dans l'état, comme les coupeurs de canne, qui ont pu être exposés à des niveaux élevés.

Mésothéliome

Dans l'étude finlandaise (Huuskonen *et al.* 1983a), une femme exposée 16 ans à la wollastonite, sans exposition connue à d'autres fibres, est décédée d'une tumeur mésoenchymateuse maligne du rétropéritoine, 30 ans après le début de l'exposition. Ces tumeurs très rares sont difficiles à distinguer des mésothéliomes, et le diagnostic de mésothéliome, bien que n'étant pas considéré comme le plus probable, n'a pu être exclu. Il est cependant impossible de tirer des conclusions à partir de ce cas unique.

Les études concernant l'industrie de la canne à sucre sont plutôt négatives. Dans l'étude effectuée en Floride (Brooks *et al.* 1992), seul un cas de mésothéliome (et aucun témoin) avait été employé dans l'industrie de la canne à sucre. Ce cas rapportait par ailleurs une exposition à l'amiante. Le fait d'habiter à proximité de champs de canne à sucre n'était pas non plus associé au risque de mésothéliome.

Dans l'étude réalisée à Hawaii (Sinks *et al.* 1994), un odds-ratio de 1,3 (IC à 95 % = 0,4-3,8 ; 7 cas exposés) est observé pour les travailleurs de la canne à sucre. L'histoire professionnelle de deux cas sur les sept ayant exercé un emploi dans l'industrie de la canne à sucre a pu être étudiée. Les deux cas avaient une exposition potentielle à l'amiante, et aucun n'avait exercé d'emploi considéré comme exposé à des niveaux élevés de fibres provenant de la canne.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Aucun décès par cancer des VADS n'est observé dans la cohorte de travailleurs exposés à la wollastonite (Huuskonen *et al.* 1983a).

Autres localisations de cancer

En raison du faible effectif de la cohorte finlandaise (Huuskonen *et al.* 1983a), le nombre de décès observés pour les différentes localisations de cancer non respiratoire ne dépasse pas deux et ne permet pas de tirer de conclusions.

Conclusion

Les résultats disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque accru de cancer.

Expositions mixtes

Cancer du poumon

Études de cohortes

Les deux enquêtes de cohorte suédoises réalisées dans le secteur de la construction n'ont pas permis de mettre en évidence un excès de cancer du poumon dans ces populations (Tableau 3-31).

Tableau 3-31 SMR par cancer du poumon selon la population de référence

Cohorte	N	Décès			SMR (IC)	
		n	%	nKP	SMR _L	SMR _N
Suède						
Engholm <i>et al.</i> 1987	135 026	7 356	5	444	np	86 (79-95)
Suède						
Gustavsson <i>et al.</i> 1992	2 807	554	20	14	68 (37-113)	np

L'étude de Engholm *et al.* a concerné des sujets travaillant dans le bâtiment, qui étaient exposés à la fois aux fibres minérales artificielles et à l'amiante. Une étude approfondie des déclarations des expositions à chacun de ces deux facteurs de risque a montré une association forte entre l'exposition aux fibres artificielles et à l'amiante. Une enquête cas-témoins dans la cohorte a permis d'estimer le odds-ratio de cancer du poumon lié à l'exposition aux fibres minérales artificielles ajusté sur l'exposition à l'amiante et sur la consommation de tabac. Le résultat (OR = 1,2 ; IC = 0,6-2,5) confirme l'absence de relation dans cette étude entre le risque de cancer du poumon et l'exposition aux fibres minérales artificielles.

La cohorte de Gustavsson *et al.* a été réalisée dans l'industrie de la construction de maisons en bois préfabriquées. Dans ces industries, les sujets sont exposés spécifiquement aux fibres minérales artificielles mais pas à l'amiante. Parmi les 14 décès par cancer du poumon enregistrés au cours du suivi, 9 ont concerné des sujets non exposés. L'étude en fonction du temps écoulé depuis l'embauche ou en fonction de la durée d'emploi n'a pas permis de mettre en évidence un SMR significativement différent de 100 dans les classes les plus à risque (par exemple, durée égale à 20 ans). Aucune tendance n'a par ailleurs été mise en évidence. L'étude en fonction du niveau d'exposition n'a pas permis non plus de détecter une augmentation significative du risque de cancer du poumon chez les salariés exposés aux niveaux les plus élevés dans

cette étude. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de l'incidence des cancers du poumon.

En conclusion, ces deux études n'étaient pas l'hypothèse d'un lien entre la mortalité par cancer du poumon et l'exposition aux fibres minérales artificielles. Avant de rejeter totalement l'hypothèse d'un lien entre ce facteur de risque et la mortalité par cancer du poumon, il faut insister sur deux points méthodologiques importants.

- Le premier concerne l'absence de spécificité des fibres dans ces études. Il n'a en effet pas été possible de séparer, dans ces deux études, les expositions aux fibres de roche ou de laitier de celles aux fibres de verre. Si le risque concerne plus particulièrement un type de fibres plutôt qu'un autre, l'étude des fibres dans leur ensemble dilue l'effet attendu et contribue à une diminution de la puissance statistique.
- Le second point concerne les expositions antérieures ou simultanées à l'amiante. Les fibres minérales artificielles sont en effet principalement employées en remplacement des fibres d'amiante. Les secteurs d'activité exposés aux fibres minérales artificielles et pas à l'amiante (comme c'était le cas dans l'étude de Gustavsson *et al.*) sont très rares. C'est la raison pour laquelle la plupart des études de cohorte dans les industries de l'utilisation sont confrontées au problème de l'association forte entre ces deux facteurs de risque. Il en résulte une certaine instabilité statistique des estimations des SMR ou des odds-ratio. L'étude de l'exposition aux fibres minérales artificielles débarrassée de l'effet cancérigène de l'amiante est actuellement difficile à réaliser.

Étude cas-témoins en population générale

Le odds-ratio associé à l'exposition aux fibres de verre pour le cancer du poumon était non significativement différent de 1 (OR = 1,0 ; IC = 0,7-1,5) (Siemiatycki 1991). Cette estimation reste pratiquement inchangée lorsque les auteurs restreignent l'analyse aux sujets les plus exposés (OR = 1,2 ; IC = 0,5-3,1). Des résultats similaires ont été obtenus avec l'exposition aux laines minérales. Le OR concernant l'ensemble des exposés aux fibres minérales était de 1,2 (IC = 0,7-1,9) et de 1,2 (IC = 0,4-3,3) après restriction aux sujets les plus exposés. Ces résultats sont ajustés sur la consommation de tabac et d'autres facteurs de risque non professionnels.

L'interprétation de ces résultats doit se faire en gardant de nouveau à l'esprit que la plupart des sujets exposés aux fibres minérales avaient également été exposés à l'amiante. Comme nous l'évoquions pour les études de cohorte dans le secteur de la construction, cette association forte entre l'exposition aux fibres artificielles et à l'amiante peut biaiser les résultats obtenus.

Mésothéliome

Aucun cas de mésothéliome n'a été observé dans l'étude de cohorte des travailleurs suédois d'usines de fabrication de maisons préfabriquées (Gustavsson *et al.* 1992) (Tableau 3-32).

Tableau 3-32 Mésothéliome — Expositions mixtes

Étude	Personnes-années	Mésothéliomes observés	Mésothéliomes attendus	Histoire professionnelle
Suède				
Travailleurs de la construction Engholm <i>et al.</i> 1987	1 403 067	23 cas incidents	11	SIR = 213 (IC à 95 % = 135-320) • exposition à l'amiante • forte association entre exposition à l'amiante et aux FMA
Suède				
Fabrication maisons préfabriquées Gustavsson <i>et al.</i> 1992	49 527	0	< 1	

La cohorte suédoise de travailleurs de la construction (Engholm *et al.* 1987) met en évidence une incidence significativement élevée de cancers de la plèvre (SIR = 213, IC : 135-320). Vingt-trois cas ont été observés contre 11 attendus. Cependant, outre leur exposition aux fibres minérales artificielles, les travailleurs de cette cohorte sont également exposés à l'amiante, et les deux expositions sont si fortement associées qu'il est très difficile de distinguer leurs effets.

Dans l'étude de Montréal (Siemiatycki 1991), aucune association significative entre risque de mésothéliome et exposition aux laines minérales ou aux fibres de verre n'est signalée (OR non présentés).

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Dans l'étude de cohorte des travailleurs de la construction en Suède (Engholm *et al.* 1987), un SIR de 81 (IC = 60-107) est observé pour les cancers du larynx. Il est indiqué que ce SIR est supérieur au SMR correspondant (non présenté). Aucun résultat n'est donné pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (Tableau 3-33).

Dans l'étude de cohorte des travailleurs suédois d'usines de fabrication de maisons préfabriquées (Gustavsson *et al.* 1992), un cas incident de cancer du

Tableau 3-33 Risque de cancer des VADS — Expositions mixtes

	Cavité buccale, pharynx	Larynx
Cohorte Suède		
Construction Engholm 1987	NP	SIR = 81 (IC = 60-107)
Cohorte Suède		
Maisons préfabriquées Gustavsson 1992	NP	SIR = 40 (IC = 1-223)
Étude cas-témoins — CIRC Cancers larynx-hypopharynx Berrino 1993	Hypopharynx : association significative avec FMA (OR non présenté) ;	NP

larynx est observé versus 2,5 attendus. Aucun cas de cancer de la cavité buccale ou du pharynx, aucun décès par cancer des VADS n'est signalé.

Les cancers des VADS n'ont pas été pris en compte dans l'étude de Montréal. En revanche, une étude cas-témoins multicentrique sur les cancers du larynx et de l'hypopharynx a été réalisée par le CIRC dans 6 régions d'Europe latine. Cependant, les résultats concernant les expositions professionnelles n'ont été que partiellement publiés (Berrino 1993). Une association significative entre exposition aux fibres minérales artificielles et risque de cancer de l'hypopharynx est signalée, mais le odds-ratio correspondant n'est pas présenté. Le risque de cancer de l'hypopharynx est également significativement associé à l'exposition à l'amiante (OR = 2,1, IC = 1,2-3,8). La distinction entre exposition à l'amiante et aux fibres minérales artificielles est difficile dans cette étude : l'évaluation des expositions est basée sur les intitulés d'emplois, et les fibres artificielles ont été progressivement substituées à l'amiante dans un grand nombre de professions.

Autres localisations de cancer

Des résultats détaillés par localisation de cancer sont disponibles pour l'étude de cohorte des travailleurs suédois d'usines de fabrication de maisons préfabriquées. Un excès significatif de décès par cancer de l'estomac est observé (SMR = 159, 100-241). Toutefois, les SMR les plus élevés sont observés pour les durées d'emploi les plus courtes, et l'excès semble limité aux travailleurs considérés comme non exposés aux fibres.

L'étude cas-témoins en population générale de Montréal (Siemiatycki 1991) met en évidence une association entre cancer de l'œsophage et exposition aux laines de roche ou de laitier (OR = 1,9, IC = 0,9-4,2), mais cette association disparaît lorsque sont exclus les niveaux d'exposition les plus faibles (OR = 1,0, IC = 0,1-7,3).

Une association significative est également observée entre risque de cancer du rectum et exposition aux fibres de verre (laine de verre + filaments continus), pour les niveaux d'exposition les plus élevés (OR = 4,1, IC = 1,5-11,0). Les expositions aux autres substances ne sont cependant pas prises en compte (plus de 40 substances sont significativement associées au cancer du rectum dans l'étude).

Synthèse des conclusions concernant les données épidémiologiques sur les risques de cancer associés à l'exposition aux fibres de substitution

Deux questions complémentaires, mais distinctes, se posent concernant le risque de cancer associé à l'exposition aux fibres de substitution :

- Observe-t-on un excès de risque dans les populations ayant fait l'objet des études épidémiologiques analysées, et si oui, cet excès peut-il être attribué à l'exposition aux fibres de substitution ?
- Dans le cas où il n'est pas possible de répondre clairement à cette question par l'affirmative, il faut se demander s'il est possible de rejeter avec confiance l'hypothèse que les fibres de substitution (ou certaines d'entre elles) sont cancérigènes ; le fait de ne pas observer un excès de risque associé à l'exposition ne peut suffire à écarter complètement l'existence d'un effet cancérigène, notamment pour des raisons de puissance, les études réalisées pouvant ne pas avoir la capacité de détecter un excès de risque si celui-ci est faible. En effet, les études publiées concernent des populations spécifiques, ayant été exposées dans des conditions particulières. On a notamment vu que les niveaux d'exposition dans l'industrie de la production des fibres, où ont été réalisées la quasi-totalité des études entreprises jusqu'à présent, sont estimés à des niveaux très faibles, si on les compare à ceux concernant l'exposition à l'amiante qui constitue ici une référence évidente. De plus, de nombreuses difficultés méthodologiques se posent du fait d'un recul parfois insuffisant, et d'effectifs de sujets exposés qui sont très restreints pour certaines fibres. Les conclusions qui reposent sur les études actuellement publiées doivent donc être considérées dans ce contexte.

Risques observés dans les données publiées

La méthode utilisée pour discuter des risques observés dans les études prises en compte a consisté à rechercher une augmentation du risque de cancer parmi les sujets inclus dans les enquêtes et, le cas échéant, à vérifier si le rôle de

facteurs autres (statut socio-économique, facteurs individuels, autres expositions professionnelles) pouvait expliquer l'excès observé, et à rechercher l'association des risques avec les variables reflétant l'exposition aux fibres analysées.

Il faut rappeler les principales limites des études examinées : puissance limitée et parfois très faible, pour plusieurs raisons pouvant se cumuler (effectif restreint des cohortes, exposition aux fibres de substitution évaluée à des niveaux faibles ou très faibles, recul trop court du fait du temps de latence notamment pour l'étude du mésothéliome) ; hétérogénéité des cohortes étudiées en termes de conditions d'exposition et de contexte socioculturel (les grandes cohortes américaine et européenne sont en fait composées de nombreuses sous-cohortes, situées dans plusieurs pays, certaines en milieu urbain industrialisé et d'autres en milieu plutôt rural, d'effectif parfois restreint, correspondant à des usines dont la production est diversifiée et a pu changer au cours du temps et où les processus industriels sont variables d'une usine à l'autre et au cours du temps) ; absence ou disponibilité limitée de données individuelles concernant les facteurs de confusion personnels ; absence ou validité discutable de données concernant les expositions à des facteurs de confusion d'origine professionnelle ; absence de données météorologiques de niveau d'intensité d'exposition aux fibres pour les périodes effectivement prises en compte (carrière entière des sujets dans l'industrie des fibres). De plus, l'essentiel des études épidémiologiques disponibles concerne les fibres de laine de roche et de laitier ainsi que les fibres de laine de verre, et à un moindre degré les fibres de filaments continus ; on ne dispose que d'études épidémiologiques extrêmement ponctuelles, voire d'aucune étude, pour les autres types de fibre, ainsi que pour la population des « utilisateurs », c'est-à-dire des travailleurs effectuant des tâches d'intervention active sur des matériaux contenant des fibres de substitution (ces derniers sont par ailleurs exposés simultanément de façon pratiquement systématique à des fibres d'amiante).

Il faut particulièrement insister sur le problème de la puissance, qui se pose avec une particulière acuité dans le contexte des études épidémiologiques concernant les fibres de substitution. Parmi les localisations de cancer d'intérêt particulier, si la fréquence des cancers du poumon est habituellement suffisante pour avoir une puissance satisfaisante (sauf pour les cohortes d'effectif trop restreint), il n'en est pas de même pour le mésothéliome, tumeur rare à très long temps de latence. Pour ce qui concerne les cancers des voies aérodigestives supérieures, la situation est plus complexe, du fait d'importantes différences entre pays. Nous renvoyons le lecteur à la section du chapitre consacrée aux aspects méthodologiques, où des ordres de grandeur sont fournis pour permettre d'évaluer la puissance d'une étude selon divers paramètres.

Globalement, pour aucun des types de fibre et aucune localisation de cancer, il n'a été possible de conclure de façon ferme : les résultats observés allant dans le sens d'une augmentation de risque attribuable à l'exposition aux

fibres ne sont jamais suffisamment nets et cohérents ; les résultats « négatifs » ne pouvant être interprétés avec confiance comme une absence d'augmentation du risque du fait des limites des enquêtes réalisées. Le degré d'incertitude concernant l'existence d'un excès de risque attribuable à l'exposition aux fibres de substitution n'est cependant pas le même pour toutes les situations examinées, et la synthèse présentée ici permet de le situer de façon relative.

Finalement, bien que l'existence d'une augmentation du risque de cancer du poumon associé aux fibres de laine de roche et de laitier et de laine de verre ne puisse être affirmée avec certitude, on peut cependant exclure avec confiance des risques élevés pour des niveaux d'exposition de l'ordre de grandeur de ceux qui ont été rapportés dans les études examinées dans ce rapport. L'examen des intervalles de confiance des SMR dans les publications analysées montre que la borne supérieure des risques relatifs observés ne dépasse habituellement pas les valeurs de 2 ou 3 dans les analyses qui portent sur des effectifs importants, ce qui permet de considérer que des risques supérieurs à ces valeurs sont peu vraisemblables. Concernant le mésothéliome, il n'est pas possible de conclure de la même façon, car aux problèmes de puissance, s'ajoute celui du temps de latence particulièrement long pour ce type de tumeur, et le recul de la plupart des cohortes est insuffisant pour écarter avec confiance un risque, même relativement élevé.

Cancérogénicité des fibres de substitution

De l'analyse des données épidémiologiques publiées, il ressort, pour les raisons qui ont été détaillées, des incertitudes majeures, et il n'a jamais été possible de conclure de façon ferme bien qu'il existe des arguments en faveur d'un risque accru de cancer du poumon, essentiellement pour l'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier et, dans une moindre mesure, à la laine de verre. Pour les autres types de fibres et les autres localisations de cancer, il faut considérer que l'existence d'un risque n'est pas évaluable dans l'état des données épidémiologiques disponibles.

Il faut cependant souligner fortement que les données disponibles ne peuvent permettre d'écarter l'existence d'un risque de cancer induit par l'exposition aux fibres de substitution. Il est important ici de se référer aux connaissances concernant l'amiante, les circonstances d'exposition étant comparables puisque ces fibres en sont des substituts. La différence majeure, sur le plan épidémiologique, est qu'il a été possible d'étudier des populations exposées à des niveaux beaucoup plus élevés à l'amiante qu'aux fibres de substitution. Ce n'est qu'à ces niveaux élevés, c'est-à-dire correspondant à des concentrations mesurées d'au moins 1 f/ml d'air, et souvent nettement plus pour les études les plus anciennes, que des risques associés à l'exposition à l'amiante ont été mis en évidence. Il a également été possible, dans ces circonstances, d'établir pour

Laine de roche et laine de laitier

Cancer du poumon	L'existence d'un risque accru est plausible. Il est toutefois difficile de conclure en raison essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier.
Mésothéliome	L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.
Cancers des voies aéro-digestives supérieures	L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre, et de limites sur le contrôle des facteurs de confusion personnels.
Autres localisations de cancer	Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque pour d'autres localisations de cancer.

Laine de verre (filaments continus exclus)

Cancer du poumon	L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre.
Mésothéliome	L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.
Cancers des voies aéro-digestives supérieures	L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre, et de limites sur le contrôle des facteurs de confusion personnels.
Autres localisations de cancer	Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque pour d'autres localisations de cancer.

Filaments continus

Cancer du poumon	Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque.
Mésothéliome	L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.
Cancers des voies aéro-digestives supérieures	L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance des études disponibles.
Autres localisations de cancer	L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance des études disponibles.

Autres fibres

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, quelles que soient les fibres concernées et quelle que soit la localisation de cancer, du fait de la rareté et du manque de puissance des études disponibles.

Expositions mixtes

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, quelle que soit la localisation de cancer, du fait de la rareté et du manque de puissance des études disponibles pour les études de cohorte, et du fait de manque de spécificité de la prise en compte de l'exposition dans les études en population, les sujets exposés aux fibres de substitution ayant été également exposés à l'amiante, sans qu'il soit possible de distinguer les deux expositions.

le risque de cancer du poumon et de mésothéliome l'existence de relations exposition-effet, les risques étant d'autant plus importants que l'exposition cumulée était élevée.

Pour ce qui concerne les fibres de substitution examinées ici, seules les études de cohorte dans l'industrie de la production sont actuellement contributives pour l'analyse des risques de cancer, car ce n'est que dans ce secteur qu'il a été possible jusqu'à présent d'identifier des populations exposées à ces fibres de façon spécifique, et d'estimer le niveau des expositions. Or, on l'a vu, ce niveau a toujours été très faible, comparativement à ce qui a existé pour l'amiante. Sous l'hypothèse où ces fibres, ou certaines d'entre elles, seraient cancérogènes, il serait vraisemblable que le risque augmenterait avec le niveau d'exposition, et donc qu'aux niveaux peu élevés d'exposition observés les risques soient faibles, c'est-à-dire difficiles à identifier et à quantifier. Ainsi, il n'a jamais été mis en évidence d'augmentation significative de risque de cancer pour des expositions à l'amiante de niveaux comparables à ceux estimés pour les fibres de substitution, alors que la cancérogénicité de l'amiante est établie de façon indiscutable pour des niveaux élevés d'exposition. On n'est pas, cependant, dans une situation qui peut être trop systématiquement comparée à celle concernant l'amiante, dans la mesure où on ne dispose pas de données épidémiologiques permettant de juger de l'existence d'un risque correspondant à des niveaux élevés d'exposition.

On ne peut donc conclure concernant la cancérogénicité des différents types de fibres de substitution sur la base des données épidémiologiques actuellement disponibles. Il serait particulièrement important, dans ce contexte, de continuer et d'étendre la surveillance des cohortes du secteur de la production de fibres de substitution, afin d'augmenter la puissance et le recul disponibles ; la pérennisation de la surveillance épidémiologique dans le secteur de la production des fibres artificielles est d'autant plus nécessaire que les résultats actuellement disponibles concernent des expositions anciennes, du fait des temps de latence des cancers pris en compte, alors qu'on observe une importante évolution des fibres manufacturées dont les éventuels effets ne pourront être observés que dans l'avenir. Il est au moins aussi important de développer des études concernant les utilisateurs, dont de nombreuses catégories sont très vraisemblablement exposées à des niveaux sensiblement plus élevés que dans le secteur de la production, en faisant un effort méthodologique particulier pour tenter d'isoler les expositions spécifiques selon le type de fibres.

RÉFÉRENCES

ANDERSEN A, LANGMARK F. Incidence of cancer in the mineral-wool producing industry in Norway. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 72-77

BAND PR, LE ND, FANG R, THRELFALL WJ, ASTRAKIANAKIS G, ANDERSON JTL, KEEFE A, KREWSKI D. Cohort mortality study of pulp and paper mill workers in British Columbia, Canada. *Am J Epidemiol* 1997 **146** : 186-194

BERRINO F. Occupational factors of upper respiratory tract cancers. In A Hirsch, M Goldberg, JP Martin, R Massé (Eds) : *Prevention of respiratory diseases*. Marcel Dekker, New-York, 1993, pp. 81-96

BERTAZZI PA, ZOCCHETTI C, RIBOLDI L, PESATORI A, RADICE L, LATOCCA R. Cancer mortality of an Italian cohort of workers in man-made glass-fiber production. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 65-71

BOFFETTA P, SARACCI R, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, CHERRIE J, FERRO G, FRENTZEL-BEYME R, HANSEN J, OLSEN J, PLATO N, TEPPLO L, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCCHETTI C. Cancer mortality among man-made vitreous fiber production workers. *Epidemiology* 1997 **8** : 259-268

BOFFETTA P, SARACCI R, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, FERRO G, FLETCHER AC, FRENTZEL-BEYME R, GARDNER MJ, OLSEN JH, SIMONATO L, TEPPLO L, WESTERHOLM P, WINTER P, ZOCCHETTI C. Lung cancer mortality among workers in the European production of man-made mineral fibers. A Poisson regression analysis. *Scand J Work Environ Health* 1992 **18** : 279-286

BOFFETTA P, SARACCI R, FERRO G, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, CHERRIE J, FRENTZEL-BEYME R, HANSEN J, HEMMINGSON T, OLSEN J, PLATO N, TEPPLO L, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCCHETTI C. IARC historical cohort study of man-made vitreous fibre production workers in seven european countries. Extension of the mortality and cancer incidence follow-up until 1990. IARC Internal Report 95/003. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1995

BROOKS SM, STOCKWELL HG, PINKHAM PA, ARMSTRONG AW, WITTER DA. Sugarcane exposure and the risk of lung cancer and mesothelioma. *Environ Res* 1992 **58** : 195-203

CHERRIE J, DODGSON J, GROAT S, MACLAREN W. Environmental surveys in the European man-made mineral fiber production industry. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 18-25

CHERRIE J, DODGSON J. Past exposures to airborne fibers and other potential risk factors in the European man-made mineral fiber production industry. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 26-33

CHERRIE J, KRANTZ S, SCHNEIDER T, OHBERG I, KAMSTRUP O, LINANDER W. An experimental simulation of an early rock wool/slag wool production process. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 583-593

CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C, KOZONO J. A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fibreglass manufacturing facility. II. Exposure assessment. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 717-725

CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C. A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fibreglass manufacturing facility. *Br J Ind Med* 1992 **49** : 326-331

CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C. Adjustment for the confounding effect of cigarette smoking in an historical cohort mortality study of workers in a fibreglass manufacturing facility. *J Occup Environ Med* 1995 **37** : 744-748

- CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. I. White men. *J Occup Environ Med* 1997 **39** : 432-441
- CLAUDE J, FRENTZEL-BEYME R. Mortality of workers in a German rock-wool factory. A second look with extended follow-up. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 53-60
- CONSONNI D, BOFFETTA P. IARC historical cohort study of workers employed in the man-made vitreous fibre industry in seven European countries. Lung cancer mortality in the rock wool/slag wool subcohort. Analysis based on mathematical model of MMVF exposures. IARC Internal Report 96/002, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1996
- CZERNICHOW P, CAILLARD JF, FAURE JJ, PARIS C. Buccal cavity, pharynx and larynx cancer incidence in a cohort of workers exposed to man-made mineral fiber in France extended follow-up. (Unpub.) 1990
- ENGHOLM G, ENGLUND A, FLETCHER AC, HALLIN N. Respiratory cancer incidence in Swedish construction workers exposed to man-made mineral fibres and asbestos. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 663-675
- ENTERLINE PE, MARSH GM, HENDERSON V, CALLAHAN C. Mortality update of a cohort of US man-made mineral fibre workers. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 625-656
- FALLETIN B, KAMSTRUP O. Simulation of past exposure in slag wool production. *Ann Occup Hyg* 1993 **37** : 419-433
- GARDNER MJ, MAGNANI C, PANNETT B, FLETCHER AC, WINTER PD. Lung cancer among glass fibre production workers : a case-control study. *Br J Ind Med* 1988 **45** : 613-618
- GARDNER MJ, WINTER PD, PANNETT B, SIMPSON MJC, HAMILTON C, ACHESON ED. Mortality study of workers in the man-made mineral fiber production industry in the United Kingdom. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 85-93
- GUSTAVSSON P, PLATO N, AXELSON O, BRAGE HN, HOGSTEDT C, RINGBÄCK G, TORNLING G, WINGREN G. Lung cancer risk among workers exposed to man-made mineral fibers in the Swedish prefabricated house industry. *Br J Ind Med* 1992 **21** : 825-834
- HUUSKONEN MS, JÄRVISALO J, KOSKINEN H, NICKELS J, RÄSÄNEN J, ASP S. Preliminary results from a cohort of workers exposed to wollastonite in a Finnish limestone quarry. *Scand J Work Environ Health* 1983a **9** : 169-175
- HUUSKONEN MS, TOSSAVAINEN A, KOSKINEN H, ZITTING A, KORHONEN O, NICKELS J, KORHONEN K, VAARANEN V. Wollastonite exposure and lung fibrosis. *Environ Res* 1983b **30** : 291-304
- KOSKINEN H, NORDMAN HL, ZITTING AJ, SUORANTA HT, ANTTILA SL, TAIKINA-AHO OSA, LUUKKONEN RA. Fibrosis of the lung and pleura and long-term exposure to wollastonite. *Scand J Work Environ Health* 1997 **23** : 41-47
- LANES SF, COHEN A, ROTHMAN KJ, DREYER NA, SODEN KJ. Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1990 **16** : 247-251
- MARSH GM, ENTERLINE PE, STONE RA, HENDERSON VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers : 1985 follow-up. *J Occup Environ Med* 1990 **32** : 594-604

MARSH G, STONE R, YOUK A, SMITH T, QUINN M, HENDERSON V, SCHALL L, WAYNE L, LEE K. Mortality among United States rock wool and slag wool workers : 1989 update. *J Occup Health Safety* 1996a 12 : 297-312

MARSH GM, STONE RA, YOUK AO, HENDERSON VL, SCHALL LC, WAYNE LA, LEE KY. NAIMA mortality surveillance program for the US cohort of fiber glass, rock wool and slag wool workers. Mortality patterns among rockwool and slagwool workers. 1989 update. Final report. Pittsburgh, Department of Biostatistics, University of Pittsburgh, 1996b

MOULIN JJ, MUR JM, WILD P, PERREAUX JP, PHAM QT. Oral cavity and laryngeal cancers among man-made mineral fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 27-31

OLSEN JH, JENSEN OM, KAMPSTRUP O. Influence of smoking habits and place of residence on the risk of lung cancer among workers in one rock-wool producing plant in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 48-52

PLATO N, GUSTAVSSON P, KRANTZ S. Assessment of past exposure to man-made vitreous fibers in the Swedish prefabricated house industry. *Br J Ind Med* 1997 32 : 349-354

PLATO N, WESTERHOLM P, GUSTAVSSON P, HEMMINGSON T, HOGSTEDT C, KRANTZ S. Cancer incidence, mortality and exposure-response among Swedish man-made vitreous fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1995 21 : 353-361

SARACCI R, SIMONATO L, ACHESON ED, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CLAUDE J, CHARNAY N, ESTÈVE J, FRENTZEL-BEYME R, GARDNER MJ, JENSEN OM, MAASING R, OLSEN JH, TEPPLO L, WESTERHOLM P, ZOCCHETTI C. Mortality and incidence of cancer of workers in the man made vitreous fibres producing industry : an international investigation at 13 European plants. *Br J Ind Med* 1984 41 : 425-436

SCHNEIDER T. Exposure levels during the use of synthetic mineral fibres (SMF). *J Occup Health Safety - Aust NZ* 1996 12 : 289-296

SHANNON HS, HAYES M, JULIAN JA, MUIR DCF. Mortality experience of glass fibre workers. *Br J Ind Med* 1984 41 : 35-38

SHANNON HS, JAMIESON E, JULIAN JA, MUIR DCF, WALSH C. Mortality experience of ontario glass fibre workers extended follow-up. *Ann Occup Hyg* 1987 31 : 657-662

SHANNON HS, JAMIESON E, JULIAN JA, MUIR DCF. Mortality of glass filament (textile) workers. *Br J Ind Med* 1990 47 : 533-536

SIMONATO L, FLETCHER AC, CHERRIE J, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHARNAY N, CLAUDE J, DODGSON J, ESTÈVE J, FRENTZEL-BEYME R, GARDNER MJ, JENSEN OM, OLSEN JH, SARACCI R, TEPPLO L, WINKELMANN R, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCCHETTI C. The man-made mineral fiber European historical cohort study. Extension of the follow-up. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 34-47

SINKS T, GOODMAN MT, KOLONEL LN, ANDERSON B. A case-control study of mesothelioma and employment in the Hawaii sugarcane industry. *Epidemiology* 1994 5 : 466-468

SOLET D, ZOLOTH SR, SULLIVAN C, JEWETT J, MICHAELS DM. Patterns of mortality in pulp and paper workers. *J Occup Med* 1989 31 : 627-630

TEPPLO L, KOJONEN E. Mortality and cancer risk among workers exposed to man-made mineral fibers in Finland. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 61-64

THOREN K, JÄRVHOLM B, MORGAN U. Mortality from asthma and chronic obstructive pulmonary disease among workers in a soft paper mill : a case-referent study. *Br J Ind Med* 1989 **46** : 192-195

TORÉN K, PERSSON B, WINGREN G. Health effects of working in pulp and paper mills : malignant diseases. *Am J Ind Med* 1996 **29** : 123-130

WATKINS DK, CHIAZZE L, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. II. Women and minorities. *J Occup Environ Med* 1997 **39** : 548-555

WESTERHOLM P, BOLANDER AM. Mortality and cancer incidence in the man-made mineral fiber industry in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 78-84

WONG O, FOLIART D, TRENT LS. A case-control study of lung cancer in a cohort of workers potentially exposed to slag wool fibres. *Br J Ind Med* 1991 **48** : 818-824

4

Effets sur la santé humaine Maladies respiratoires non tumorales

Fibrose pulmonaire (pneumoconiose)	189
Études de mortalité	189
Études de morbidité radiologiques	190
Laine de verre	190
Laine de roche et laine de laitier	198
Laine de verre, roche, laitier	198
Filaments continus de verre	199
Fibres céramiques	199
Wollastonite	200
Autres études	202
Conclusion	202
Pathologie pleurale bénigne	204
Études de morbidité radiologique	204
Laine de verre	204
Laine de roche	205
Laine de verre, roche, laitier	208
Filaments continus de verre	208
Fibres céramiques	208
Wollastonite	210
Conclusion	211
Maladies respiratoires chroniques non spécifiques	212
Études de mortalité	212
Études de morbidité	213

Laine de verre	217
Laine de verre, roche ou laitier	224
Filaments continus de verre	228
Fibres de céramique	228
Wollastonite	229
Fibres de cellulose	230
Conclusion	231
Biométrie	232
Études publiées	233
Conclusion	236
Maladies associées à d'autres substances présentes au poste de travail .	237
Conclusion	238
Fibrose pulmonaire	238
Fibrose pleurale	238
Maladies respiratoires chroniques non spécifiques	239
Addendum	239
Glossaire	240
Références	242

Les fibres de substitution à l'amiante ont fait l'objet de nombreuses publications visant à mettre en évidence d'éventuels effets respiratoires non malins, similaires à ceux ayant été rapportés après des expositions à l'amiante. Les études conduites ont concerné des ouvriers du secteur de production des fibres minérales et des utilisateurs de produits finis à base de fibres minérales. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant l'effet de l'exposition aux fibres organiques, à l'exception de rares publications concernant les fibres de cellulose.

Pour des raisons didactiques, les études ont été analysées, pour chaque type de fibres lorsque c'était possible, en fonction des types de pathologies respiratoires : fibrose pulmonaire, pathologie pleurale bénigne et maladies respiratoires chroniques non spécifiques.

Une attention particulière a également été apportée aux études rapportant des données de quantification des fibres dans des échantillons biologiques humains (biométrie), la mise en évidence des fibres (et des modifications de celles-ci) dans le tractus respiratoire pouvant faire suspecter le développement de réactions biologiques à terme. Enfin, quelques publications font état de pathologies respiratoires professionnelles rapportées chez des ouvriers de production ou utilisateurs de fibres, liées à d'autres substances que les fibres elles-mêmes.

Fibrose pulmonaire (pneumoconiose)

Il existe un nombre limité d'études ayant évalué le risque de survenue de fibrose pulmonaire. Elles concernent essentiellement l'industrie de production des laines minérales. Plusieurs grands groupes d'études peuvent être individualisés.

Études de mortalité

Dans ce type d'étude, certaines pneumoconioses peuvent être repérées à partir des informations mentionnées sur le certificat de décès. Il est important de signaler que les fibroses peu évoluées ne conduisent pas au décès des sujets. Elles risquent donc d'être omises sur le certificat de décès et de faire sous-estimer la fréquence de la pathologie. S'il s'agit d'une erreur non différentielle, elle peut conduire à une perte de puissance. Un résultat négatif ne permet alors pas de conclure de façon définitive à l'absence de risque de pathologie. Un phénomène analogue peut être observé pour l'ensemble des maladies respiratoires non malignes (voir p. 212).

Études de morbidité radiologiques

Ces études sont basées sur l'évaluation du pourcentage d'individus présentant des petites opacités radiologiques, par référence à la classification des radiographies de pneumoconioses du Bureau International du Travail (BIT). Cette classification permet d'interpréter les clichés par rapport à des clichés de référence et, notamment, de décrire les anomalies parenchymateuses et pleurales. Les petites opacités parenchymateuses sont évaluées en fonction de leur forme et taille (rondes : p, q, r par ordre de taille croissant, ou irrégulières : s, t, u) et de leur profusion (en 12 classes d'intensité croissante : de 0/ - à 3/ +). Seule la profusion des petites opacités est, en règle générale prise en compte dans les études épidémiologiques, indépendamment du type (forme, taille) de petites opacités. Les profusions supérieures ou égales à 1/0 sont considérées par de nombreux auteurs comme témoignant d'une profusion anormalement élevée, compatible avec une pneumoconiose. En principe, ces études doivent comporter un groupe non exposé.

En effet, plusieurs facteurs peuvent affecter la fréquence des petites opacités radiologiques : certains de ces facteurs sont liés à la technique employée, d'autres à des caractéristiques des sujets. Ainsi, il est connu qu'une pénétration insuffisante des clichés peut conduire à une surestimation des petites opacités du fait d'une confusion avec les opacités liées à la trame bronchovasculaire ; l'expérience du lecteur est également un facteur capital et il est recommandé de recourir à des lecteurs spécifiquement qualifiés (*B-readers* du NIOSH). Parmi les caractéristiques liées au sujet, il a été montré que la prévalence des petites opacités irrégulières augmente avec l'âge, le tabagisme (Dick *et al.* 1992 ; Castellan *et al.* 1985) et les lésions emphysémateuses. L'interprétation des anomalies radiologiques doit demeurer prudente : en effet, la présence de petites opacités sur la radiographie standard ne signifie pas nécessairement qu'il existe des lésions histologiques de fibrose. Une confirmation tomodensitométrique des anomalies observées sur la radiographie standard accroît la probabilité de l'existence authentique de lésions parenchymateuses pulmonaires.

Les résultats principaux des études publiées apportant une contribution dans l'évaluation du risque pneumoconiotique sont résumés dans le tableau 4-1.

Laine de verre

Quelques études anciennes ont été publiées avant la mise en place de la classification des radiographies de pneumoconioses du BIT utilisée dans toutes les études récentes (ILO 1980). Elles portaient sur des effectifs importants d'ouvriers de production de laine de verre (Wright 1968 ; Nasr *et al.* 1971),

Tableau 4-1 Fibres de substitution à l'amiante et fibrose pulmonaire (pneumoconiose radiologique)

Fibre	Référence	Pays	Méthode	Industrie (nbre d'usines)	n sujets exposés	n / % d'anomalies ≥ 1/0 chez exposés	n sujets témoins	n / % anomalies ≥ 1/0 chez témoins	Interprétation (contribution à l'évaluation du risque pneumoconiotique)
Laine de verre	Hill <i>et al.</i> (1984)	Royaume-Uni	Médiane de 3 lecteurs	Production (1)	340	36/10,6 %	0	—	Exposition antérieure en mine de charbon ou silice pour 1/3 des individus avec radiographie anormale
	Weill <i>et al.</i> (1983)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Production (5)	856	30/3,5 % ^(a)	0	—	Relation exposition-effet chez les fumeurs
	Hughes <i>et al.</i> (1993)	USA	Médiane de 5 lecteurs	Production (5)	1 252	23/1,8 % ^(a)	272	2/0,7 %	Pas de différence par rapport aux témoins. Relation exposition-effet ?
	Kilburn & Warshaw (1991)	USA	2 lecteurs (consensus)	Production (1)	175	22/12,6 %	0	—	? (méthodologie)
	Kilburn <i>et al.</i> (1992)	USA	2 lecteurs (consensus)	Utilisation (1)	284	33/11,6 %	0	—	? (méthodologie)
Laine de roche	Weill <i>et al.</i> (1983)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Production (2)	85	1/1,2 % ^(a)	0	—	Exposition cumulée faible. Absence de groupe témoin
	Hughes <i>et al.</i> (1993)	USA	Médiane de 5 lecteurs	Production (2)	183	0/0 %	33	0/0 %	Exposition cumulée faible
Laine de verre-roche	Brown <i>et al.</i> (1996)	Australie	2 lecteurs (consensus)	Production (8)	615	7/1,1 % ^(a)	?	?	? (imprécisions sur l'exposition des sujets inclus)

Tableau 4-1 (suite)

Fibre	Référence	Pays	Méthode	Industrie (nbre d'usines)	n sujets exposés	n / % d'anomalies ≥ 1/0 chez exposés	n sujets témoins	n / % anomalies ≥ 1/0 chez témoins	Interprétation (contribution à l'évaluation du risque pneumoconiotique)
Céramiques	Trethowan <i>et al.</i> (1995)	Europe (Royaume- Uni, France, Allemagne)	Médiane de 3 lecteurs	Production (7)	628	18/3 % ≥ 1/1	0	—	Absence de relation exposition cumulée-effet 11/18 ont été exposés à d'autres poussières
	Lemasters <i>et al.</i> (1994)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Production (5)	686	1/0,1 % ^(b)	161 ^(b)	0/0 %	Anomalie chez 1 cas porteur de kaolinose
	Lockey <i>et al.</i> (1996)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Production (2)	438	3/0,7 % ^(b)	214 ^(b)	0/0 %	Anomalies observées chez 3 anciens ouvriers de production
Wollastonite	Huuskonen <i>et al.</i> (1983)	Finlande	3 lecteurs (consensus)	Extraction (1)	46	14/30,4 %	138	6/4,3 %	Rôle de la co-exposition à d'autres poussières ?
	Hanke <i>et al.</i> (1984)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Extraction (1)	108	3/2,8 %	86	?	Rôle de la co-exposition à d'autres poussières ?
	Koskinen <i>et al.</i> (1997)	Finlande	2 lecteurs (consensus)	Extraction (1)	49	2/4 %	0	—	Tomodensitométrie normale

^(a) Résultat pour l'ensemble des ouvriers de production et cols blancs de l'établissement. Absence d'information sur le résultat spécifique des ouvriers de production ;

^(b) Données recalculées à partir de la publication originale.

mais ne peuvent pas être utilisées raisonnablement pour l'évaluation du risque pneumoconiotique du fait de cet écueil méthodologique.

Hill *et al.* (1984) ont rapporté les résultats d'une étude transversale de morbidité respiratoire chez 340 ouvriers (275 hommes, 65 femmes) d'une usine de production de laine de verre britannique. Tous les ouvriers âgés de 55 à 74 ans, ayant travaillé plus de 10 ans dans l'entreprise, ont été contactés ainsi qu'un échantillon d'ouvriers de même âge mais employés pendant 1 à 10 ans, et des ouvriers âgés de 45 à 54 ans. Cet effectif représentait 61 % des éligibles.

Les radiographies thoraciques standards ont été interprétées suivant la classification du BIT par trois lecteurs indépendants, la médiane des trois lecteurs étant retenue pour l'interprétation. Des petites opacités de profusion $\geq 1/0$ ont été observées chez 1 femme (1,5 %) et 35 hommes (12,7 %). Un tiers des anomalies radiologiques a été observé dans le sous-groupe des hommes ayant été exposés au moins 15 ans à des poussières au cours d'un emploi antérieur (mine de charbon, silice...). Par contre, chez les hommes ayant eu moins de 15 ans d'exposition aux poussières au cours d'un emploi antérieur, il n'existait pas de relation entre la durée d'emploi dans la production de laine de verre ni le groupe professionnel, et la prévalence des petites opacités. Il existait une augmentation de prévalence avec l'âge avec 17,2 % de clichés de profusion $\geq 1/0$ chez les individus de plus de 60 ans.

Ces résultats n'apportent pas d'argument en faveur d'une relation entre l'exposition dans le secteur de production de laine de verre et la survenue d'anomalies radiologiques compatibles avec une fibrose pulmonaire radiologique. En particulier, il n'existait pas de relation entre la durée ou l'intensité de l'exposition et la prévalence des anomalies radiologiques chez les individus sans exposition antérieure à des poussières. Il n'est cependant pas fourni d'information sur les niveaux d'exposition cumulée aux fibres chez les individus inclus, ni sur la fréquence des petites opacités radiologiques dans une population témoin de même âge et sexe, évaluée par les lecteurs de cette étude.

Kilburn et Warshaw (1991) ont étudié la fréquence des anomalies radiologiques de 175 ouvriers de production de laine de verre aux États-Unis (163 hommes, 12 femmes ; âge moyen : 51,2 ans ; 78,8 % de fumeurs et ex-fumeurs). Ces ouvriers représentaient une faible fraction (environ 25 %) des ouvriers auxquels un bilan médical avait été proposé en vue de l'évaluation du retentissement de l'exposition aux fibres de verre. Sur les radiographies thoraciques standards, interprétées par deux lecteurs suivant la classification du BIT (par consensus pour les clichés avec interprétation discordante), il a été retrouvé des petites opacités de profusion $\geq 1/0$ chez 22 sujets (12,6 %).

Outre un possible biais de sélection, cette étude ne permet pas d'interpréter les anomalies en relation avec une exposition aux fibres de verre pour plusieurs raisons : il n'existe aucune information sur la prévalence des petites opacités dans une population de référence ; surtout, 78 % des sujets avaient eu

une exposition concomitante à l'amiante identifiée à l'interrogatoire. En outre, les données présentées dans la publication ne permettent pas de séparer les anomalies radiologiques parenchymateuses des anomalies pleurales chez les 38 ouvriers pour lesquels il est mentionné une absence d'exposition antérieure à l'amiante (8, soit 21 %, présentent des anomalies radiologiques, chiffre élevé mais difficile à interpréter en l'absence de population de référence et de confirmation tomодensitométrique).

Kilburn *et al.* (1992) ont par ailleurs évalué aux États-Unis la fréquence des anomalies radiologiques chez 284 ouvriers (182 hommes dont 91 Caucasiens et 91 Afro-américains ; 102 femmes dont 33 Caucasiennes et 69 Afro-américaines) ayant utilisé des laines de verre pour la fabrication d'appareils électroménagers pendant au moins 20 ans et volontaires pour participer à un suivi médical spécifique. Les niveaux d'exposition mesurés en 1989 étaient inférieurs à 0,04 f/ml, et l'analyse d'échantillons de matériaux employés a montré que 23 à 71 % des fibres avaient un diamètre inférieur à 3 µm. Les radiographies thoraciques standards ont été interprétées par deux lecteurs suivant la classification du BIT (et par consensus pour les clichés avec interprétation discordante).

Des petites opacités de profusion $\geq 1/0$ ont été rapportées chez 33 sujets, soit 11,6 % (29 hommes, 4 femmes), essentiellement de type irrégulier (s/s ou s/t). Les auteurs mentionnent que 10 autres sujets (8 hommes et 2 femmes) présentaient des plaques pleurales ou une fibrose pleurale diffuse. Ils signalent que 17 des 43 (39,5 %) individus présentant des anomalies radiologiques parenchymateuses ou pleurales avaient eu une exposition à l'amiante, et que 37 (86 %) étaient fumeurs ou ex-fumeurs. Ils considèrent que chez 36 sujets (12,7 %) de l'effectif étudié, les anomalies radiologiques parenchymateuses ou pleurales sont liées à l'exposition aux fibres de verre.

Cette étude a fait l'objet de nombreuses critiques (Rossiter 1993 ; Bender 1993 ; Weill & Hughes 1996). Sur le plan méthodologique, il importe de souligner plusieurs points :

- il s'agit d'un sous-groupe représentant 56,8 % des individus éligibles (ce qui peut faire évoquer un biais de sélection) ;
- les auteurs mentionnent l'impossibilité de procéder à une reconstitution rétrospective des expositions. De ce fait, il est difficile d'attribuer avec certitude les anomalies radiologiques observées à une exposition aux fibres de verre puisque l'exposition à l'amiante n'a pas pu être évaluée convenablement ;
- il semble exister des discordances ou imprécisions concernant certaines informations présentées dans la publication (durée moyenne d'exposition aux fibres de verre, nombre d'individus exposés antérieurement à l'amiante et niveau de cette exposition).

On ne peut en tout cas marquer son accord avec l'affirmation de Kilburn *et al.* (1992), concluant que l'exposition aux fibres de verre produit une maladie comparable à l'asbestose.

Hughes et Weill (Weill *et al.* 1983 ; Hughes *et al.* 1993) ont publié, à dix ans d'intervalle, deux études réalisées sur environ un millier d'ouvriers de production de laine de verre, roche et laitier (Tableau 4-2). Les clichés standards ont été lus selon la classification du BIT. Si les résultats des publications sont rapportés pour l'ensemble des ouvriers de production (voir p. 198), les données présentées permettent une analyse spécifique de certaines anomalies observées chez les ouvriers de production de laine de verre ou de roche-laitier (données recalculées à partir des informations des publications originales). Le tableau 4-2 résume les informations concernant les anomalies radiologiques observées dans chacune des usines pour ces deux études.

Dans l'étude de Weill *et al.* (1983), 30/856 soit 3,5 % des ouvriers de production de fibres de verre ont une radiographie avec prévalence de petites opacités $\geq 1/0$ (médiane de trois lecteurs). Les données présentées suggèrent une augmentation de fréquence des anomalies radiologiques (profusion $\geq 0/1$) en fonction de l'exposition cumulée aux fibres de verre chez les fumeurs employés plus de 20 ans. Par contre, les auteurs mentionnent l'absence de relation dose-réponse chez les non-fumeurs et ex-fumeurs. Il importe de noter que la totalité des petites opacités observées correspondaient à des stades de profusion faibles (maximum : 1/1, chez 6 sujets).

L'étude de Hughes *et al.* (1993) rapporte les résultats d'une nouvelle évaluation de la cohorte d'ouvriers des mêmes établissements de production de laine de verre, de roche et de laitier qu'ils ont déjà étudiés en 1983 (Weill *et al.* 1983) (voir p. 198). La cohorte a été élargie puisqu'il n'existe plus de durée minimale d'emploi dans les unités de production pour être éligible.

Les anomalies radiologiques ont été observées essentiellement dans deux des usines dans lesquelles les plus fortes concentrations moyennes et cumulées aux fibres ont été rapportées. Une analyse plus approfondie portant sur ces deux usines a mis en évidence une relation significative entre la présence de petites opacités (profusion $\geq 1/0$) et l'exposition cumulée aux fibres ($p = 0,02$), la durée d'exposition à une concentration supérieure à 0,32 f/ml ($p = 0,02$), la durée d'exposition ($p = 0,04$) dans la première de ces usines, après ajustement sur l'âge, le tabagisme et la qualité de la radiographie. En revanche, une telle relation n'était pas observée si l'on considérait les radiographies avec profusion $\geq 1/1$ (dont le nombre était plus faible), ni dans l'usine produisant les fibres très fines.

Ces observations et l'absence de groupe témoin pour l'usine produisant des fibres très fines ont conduit les auteurs à procéder à une évaluation complémentaire portant sur les radiographies réalisées avant l'embauche chez 157 sujets des deux usines considérées (Tableau 4-3). Cette étude met en évidence plusieurs éléments importants : une variabilité de la lecture, puisque le taux d'anomalies est passé de 6,1 à 2,7 % (7/341 radiographies de qualité acceptable) ; un lien entre la présence des petites opacités et le tabagisme ; l'absence de différence significative pour la prévalence des anomalies radiologiques (petites opacités de profusion $\geq 1/0$) entre les radiographies des individus

Tableau 4-2 Évaluation des anomalies radiologiques dans 7 usines de production de LV-LR-LL- μ FV aux États-Unis

N° d'usine type de fibre (N° d'usine dans l'étude de mortalité USA)	Weill <i>et al.</i> 1983						Hughes <i>et al.</i> 1993							
	durée mini expo	n éligibles (âge médian, % F + EF)	expo durée, expo cumulée	médiane 3 lecteurs			durée mini expo	n inclus (âge moyen, % F + EF)	médiane 5 lecteurs			témoins n inclus (âge moyen, % F + EF)	médiane 5 lecteurs	
				Rx ⁱ	1/0 (%)	1/1 (%)			Rx ⁱ	1/0 (%)	1/1 (%)		1/0 (%)	1/1 (%)
1/LV $\varnothing > 3 \mu\text{m}$ (usine 6)	10 ans	260 (49 ans, 78 %)	20 ans, 0,8 f/ml x a	478	8 (1,7 %)	0 (0 %)	aucune	313 (45,1 ans, 78 %)	576	1 (0,2 %)	0 (0 %)	123 (41 ans, 74 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
2/LV $\varnothing > 3 \mu\text{m}$ (usine 16)	10 ans	244 (44 ans, 80 %)	17 ans, 0,8 f/ml x a				aucune	269 (47,3 ans, 76 %)				0	—	—
3/LV $\varnothing > 1 \mu\text{m}$ (usine 4)	10 ans	110 (52 ans, 75 %)	26 ans, 4,3 f/ml x a	292	16 (5,5 %)	6 (2 %)	aucune	220 (39,3 ans, 62 %)	220	8 (3,6 %)	5 (2,3 %)	65 (42,4 ans, 70 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)
4/LV $\varnothing > 1 \mu\text{m}$ (usine 1)	10 ans	217 (48 ans, 74 %)	18 ans, 0,8 f/ml x a				aucune	335 (43 ans, 68 %)	334	0 (0 %)	1 (0,3 %)	84 (39,6 ans, 65 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
5/ μ FV $\varnothing < 1 \mu\text{m}$ (usine 15)	5 ans	107 (34 ans, 77 %)	9 ans, 7,4 f/ml x a	86	0 (0 %)	0 (0 %)	aucune	122 (36,4 ans, 66 %)	122	5 (4 %)	3 (2,4 %)	0	—	—
Sous-total LV + μFV				856	24 (2,8 %)	6 (0,7 %)	aucune		1 252	14 (1,1 %)	9 (0,7 %)	272	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)

\varnothing : diamètre ; LV : laine de verre ; LR : laine de roche ; LL : laine de laitier ; μ FV : microfibrilles de verre. F + EF : fumeur + ex-fumeurs. f/ml x a : fibres/ml x années. Durée mini expo : durée minimale d'exposition. i : nombre de radiographies interprétables.

Tableau 4-2 (suite)

N° d'usine type de fibre (N° d'usine dans l'étude de mortalité USA)	Weill <i>et al.</i> 1983						Hughes <i>et al.</i> 1993							
	durée mini expo	n éligibles (âge médian, % F + EF)	expo durée médiane, expo cumulée	médiane 3 lecteurs			durée mini expo	n inclus (âge moyen % F + EF)	médiane 5 lecteurs			témoins n inclus (âge moyen, % F + EF)	médiane 5 lecteurs	
				Rx ⁱ	1/0 (%)	1/1 (%)			Rx ⁱ	1/0 (%)	1/1 (%)		1/0 (%)	1/1 (%)
6/LR-LL Ø > 3 µm (usine 11)	5 ans	34 (38 ans, 65 %)	16 ans, 0,8 f/ml x a	85	1 (1,2 %)	0 (0 %)	aucune	86 (34,2ans, 74 %)	183	0 (0 %)	0 (0 %)	0	—	—
7/LR-LL Ø > 3 µm (usine 5)	5 ans	56 (43 ans, 80 %)	14 ans, 0,8 f/ml x a				aucune	99 (38,6ans, 74 %)				33 (35,9 ans, 55 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Total Étude LV-LR-LL-µFV		1 028 (46,3 ans, 76 %)	18 ans	941	25 (2,6 %)	6 (0,6 %)	aucune	1 444 (42,2ans, 71 %)	1 435 (dont 512 de l'étude de Weill <i>et al.</i> 1983)	14 (1 %)	9 (0,6 %)	305 (39,6 ans, 69 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)

Ø : diamètre ; LV : laine de verre ; LR : laine de roche ; LL : laine de laitier ; µFV : microfibrilles de verre. F + EF : fumeur + ex-fumeurs. f/ml x a : fibres/ml x années. Durée mini expo : durée minimale d'exposition. i : nombre de radiographies interprétables.

Tableau 4-3 Comparaison des résultats des évaluations radiologiques itératives dans deux usines de production de fibres de verre. Sujets inclus sans durée d'exposition minimale (Hughes *et al.* 1993)

N° d'usine/ type de fibre	Rx après 9,6 ans d'exposition en moyenne	Résultat médian de 5 lecteurs				Sous-groupe avec Rx avant embauche		
		1 ^{re} lecture		2 ^e lecture		n	1/0	1/1
		1/0	1/1	1/0	1/1			
3/LV > 1 µm	220	8 (3,6 %)	5 (2,3 %)	3 (1,4 %)	4 (1,8 %)	87	1 (1,1 %)	0 (0 %)
5/µFV < 1 µm	122	5 (4,1 %)	3 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	70	1 (1,4 %)	0 (0 %)
Total	342	13 (3,8 %)	8 (2,3 %)	3 (0,9 %)	4 (1,2 %)	157	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Tabac	64 %					44 %		
Age moyen	38,5 ans					33 ans		

avant embauche et celles des ouvriers après 9,6 ans d'activité en production. Ces observations, qui peuvent au moins partiellement être expliquées par la discrétion des anomalies radiologiques constatées (profusion maximale : 1/1), n'apportent pas de preuve convaincante du rôle de l'exposition aux fibres de verre dans la survenue des petites opacités radiologiques dans cette étude.

Au total, l'hypothèse d'un effet possible de l'exposition aux fibres de verre (en particulier celles de faible diamètre) dans la survenue de petites opacités radiologiques, suggérée au cours de la première étude (Weill *et al.* 1983) avec une relation exposition-effet chez les fumeurs, n'a pas été confirmée lors de la réévaluation effectuée dans la même cohorte, 7 ans plus tard (Hughes *et al.* 1993). Cependant, cet élargissement des critères d'exposition peut avoir diminué la puissance de l'étude, du fait de l'inclusion de sujets à exposition cumulée très faible.

Laine de roche et laine de laitier

Aucun des 21 sujets (âge > 45 ans, sexe masculin, exposition de durée supérieure à 10 ans) de l'étude de Malmberg *et al.* (1984) exposés dans l'industrie de production ou lors de l'expédition de laine de roche en Finlande n'avait d'anomalies radiologiques. L'âge moyen de ce groupe était de 53,8 ans, la durée d'exposition moyenne de 17,6 années, l'intensité d'exposition moyenne de 0,19 f/ml et l'exposition cumulée moyenne de 3,5 f/ml × années. Le faible effectif étudié limite la portée de cette étude.

Dans l'étude de Weill *et al.* (1983) (Tableau 4-2), des petites opacités de profusion $\geq 1/0$ (médiane de trois lecteurs) ont été objectivées chez un seul des 85 sujets (1,2 %) employés au moins 5 ans dans deux usines de production de laine de roche-laitier (âge médian de 38 ans et 43 ans, durée médiane d'emploi de 16 et 14 ans dans les deux usines, respectivement). L'exposition cumulée de ces ouvriers était faible (0,8 f/ml × années).

La nouvelle évaluation de la cohorte effectuée par la même équipe (Hughes *et al.* 1993), élargissant les critères d'inclusion en ne fixant pas de durée minimale d'emploi, n'a pas mis en évidence de petites opacités avec profusion $\geq 1/0$ (médiane de cinq lecteurs) chez les 183 sujets étudiés dans les deux usines de production de laine de roche-laitier (durée médiane d'emploi de 8,6 et 14,4 ans dans les deux usines, respectivement ; concentration moyenne de 0,032 f/ml).

Laine de verre, roche, laitier

Weill *et al.* (1983) ont évalué la morbidité respiratoire de 1 028 ouvriers de production de laine minérale aux États-Unis, de sexe masculin, représentant 90 % des ouvriers auxquels le bilan de santé a été proposé. Les résultats pour chaque type de fibres ont été présentés plus haut et sont résumés dans le

tableau 4-2. Sur les 1 028 participants, une exposition antérieure à la silice a été identifiée chez 35 sujets, et une exposition actuelle possible à la silice au cours de travaux de maintenance chez 36 autres. Les auteurs mentionnent que l'interview de 912 des ouvriers inclus a permis d'identifier une exposition à des agents ayant un retentissement respiratoire potentiel chez 20,5 % (187/912) d'entre eux (fonderie, mines, carrières, sablage, amiante, coton). Il n'a pas été observé d'association entre la fréquence des anomalies radiologiques et ces expositions professionnelles antérieures. Une réévaluation de la cohorte a été effectuée 7 ans plus tard (Hughes *et al.* 1993).

Les auteurs (Weill *et al.* 1983 ; Hughes *et al.* 1993) concluent de l'ensemble de leur travail qu'il n'y a pas d'anomalies radiologiques liées à l'exposition aux fibres minérales synthétiques dans leur cohorte.

Brown *et al.* (1996) ont rapporté les résultats préliminaires d'une étude de morbidité respiratoire effectuée chez 687 ouvriers de huit usines de production de laine de verre et de laine de roche en Australie. Des radiographies ont été obtenues chez 615 ouvriers de fabrication ou employés de bureaux de ces usines, et lues suivant la classification du BIT. Il est rapporté que des petites opacités de profusion 1/0 ou 1/1 étaient présentes chez 7 sujets (1,1 %). L'absence d'information sur l'exposition des sujets (durée, intensité de l'exposition aux fibres, autres expositions, groupe dans lequel les anomalies radiologiques sont observées : ouvriers de production ou agents de bureau) et d'évaluation radiologique dans une population de référence (non exposée) empêche l'interprétation de ces résultats.

Filaments continus de verre

A notre connaissance, aucune étude n'est publiée à ce jour permettant l'évaluation du risque de pneumoconiose radiologique liée aux filaments continus de verre chez l'homme.

Fibres céramiques

Trethowan *et al.* (1995) ont étudié la morbidité respiratoire chez 628 ouvriers de fabrication de fibres céramiques réfractaires (9 % femmes) employés dans 7 usines d'Europe ayant démarré leur production entre 1965 et 1977 (2 en Grande-Bretagne, 4 en France, 1 en Allemagne), parallèlement à une évaluation des expositions aux poussières et aux fibres. Tous les employés actuels plein temps étaient éligibles, quels que soient la durée d'emploi et le niveau d'exposition. Les femmes ont été exclues de l'étude dans une usine du fait de leur faible nombre et d'un niveau d'exposition, faible ou nul, de même que les travailleurs temporaires et les ouvriers ayant une exposition régulière mixte aux fibres céramiques et à la poussière de brique réfractaire. Les individus participant ont représenté 88,7 % des éligibles, avec un âge moyen de 37,7 ans, une durée d'emploi moyenne de 10,2 ans (7,2 à 13,8 ans selon les

usines) et une exposition cumulée moyenne de 3,84 f/ml × année (maximum : 22,9 f/ml × années). Les fumeurs représentaient 43,6 % de l'effectif, les ex-fumeurs 23 %.

Une exposition antérieure à l'amiante a été identifiée à partir du relevé de carrière professionnelle chez 4,5 % des sujets. Globalement, 19 % des sujets avaient antérieurement travaillé dans des emplois exposant à des poussières. Les radiographies standards de face ont été lues par trois lecteurs, et la médiane a été utilisée pour chaque sujet. Les radiographies interprétables (n = 598) ont permis d'objectiver des petites opacités de profusion $\geq 0/1$ chez 13 % des sujets, 3 % ayant une profusion $\geq 1/1$. Chez 11 de ces 18 derniers sujets, il était identifié une exposition à d'autres poussières. La prévalence des petites opacités augmentait avec l'âge, le tabagisme et l'exposition antérieure à l'amiante. Par contre, elle n'était pas corrélée avec l'exposition cumulée aux fibres céramiques.

En dépit du caractère fragmentaire des résultats radiologiques présentés, cette étude ne semble donc pas apporter d'argument en faveur d'un effet fibrogène pulmonaire lié à l'exposition aux fibres céramiques dans ce groupe ayant eu des niveaux d'exposition cumulée faibles. L'absence de groupe témoin ne permet pas d'évaluer la fréquence des petites opacités pour ces mêmes lecteurs dans une population non exposée.

Lemasters *et al.* (1994) n'ont pas observé de petites opacités radiologiques avec profusion $\geq 1/0$ chez 686 ouvriers de production actuels ou anciens de cinq usines de fabrication de fibres céramiques aux États-Unis, à l'exception d'un individu atteint de kaolinose (ancien ouvrier d'une mine de kaolin).

L'étude de Lockey *et al.* (1996), détaillée plus loin (voir p. 209) et concernant vraisemblablement au moins une fraction de la cohorte de Lemasters *et al.* (1994), ne met pas en évidence d'anomalies radiologiques parenchymateuses significatives dans un groupe de 652 ouvriers de production de fibres céramiques réfractaires aux États-Unis.

Wollastonite

Huuskonen *et al.* (1983) ont rapporté les résultats de l'évaluation radiologique effectuée en 1981 chez 46 ouvriers de sexe masculin (âge moyen de 48 ans, 67,4 % de fumeurs et ex-fumeurs) employés au moins 10 ans dans une carrière de wollastonite en Finlande et dans 3 groupes de témoins appariés sur l'âge (46 bûcherons, 46 travailleurs de la tourbe, 46 employés d'une manufacture de tabac), dont les taux de fumeurs et ex-fumeurs étaient de 70 %, 72 % et 80 %, respectivement. Les niveaux de concentration en poussières totales s'échelonnaient de 0,3 à 67 mg/m³, les concentrations en fibres mesurées en 1981 dans cette carrière allaient de 2,6 à 52 f/cm³ (en microscopie électronique à balayage). Les radiographies (2 radiographies thoraciques de face + 1 profil + 1 agrandissement de la région basale du poumon droit pour

chaque sujet) ont été interprétées par trois lecteurs indépendants, avec relecture consensuelle en cas de désaccord. Une prévalence élevée de petites opacités radiologiques irrégulières de profusion $\geq 1/0$ a été observée chez les ouvriers de la carrière (14/46 soit 30 %), significativement plus élevée que chez les témoins (2,2 à 6,5 % d'anomalies selon les groupes). Les résultats présentés suggèrent une fréquence plus élevée d'anomalies radiologiques chez les carriers en fonction du tabagisme et de la durée d'exposition, mais pas en fonction de l'âge. Il est mentionné dans cette publication que le pourcentage de quartz dans les échantillons de poussières était de 3 % pour les poussières respirables. Ceci peut probablement expliquer au moins partiellement certaines des anomalies radiologiques. Il est impossible d'évaluer le rôle spécifique de l'exposition aux fibres de wollastonite dans cette étude du fait de la co-exposition à d'autres poussières.

Koskinen *et al.* (1997) ont procédé à une réévaluation radiologique dans cette cohorte en 1990. Sur l'effectif initial des 56 sujets (47 hommes, 9 femmes) ayant travaillé dans la carrière finlandaise de wollastonite au moins 10 ans en 1980, 49 ont accepté de participer à ce nouveau bilan clinico-radiologique (40 hommes, 9 femmes). L'âge moyen du groupe s'établit à 57 ans (58 ans chez les hommes, 57 ans chez les femmes), la durée d'exposition moyenne est de 25 ans (27 ans chez les hommes), la latence depuis le début de l'exposition de 31 ans (33 ans chez les hommes), avec un minimum de 19 ans. Il existait 67 % de fumeurs et ex-fumeurs (72,5 % chez les hommes). Une exposition possible ou probable à l'amiante a été identifiée chez 13 ouvriers (26,5 %), et 9 sujets mentionnaient avoir été employés dans une usine de fabrication de laine de roche (dont 3 avaient aussi été exposés à l'amiante). Au total, 19 sujets (38,8 %) avaient donc eu une exposition à d'autres fibres minérales. Les radiographies thoraciques de 1981 et 1990 ont été interprétées par deux lecteurs (lecture par consensus). Les résultats sont détaillés dans le tableau 4-4. Des petites opacités de profusion 1/0 ont été identifiées chez 2 hommes en 1990 (4 %). Toutefois, l'examen tomodensitométrique a infirmé l'existence d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire chez ces sujets. La comparaison des résultats des études de Huuskonen *et al.* (1983) et Koskinen *et al.* (1997), pour le groupe des individus ayant été évalués par ces deux équipes, illustre le phénomène de variabilité interlecteur et/ou l'importance de la prise en compte de la technique radiologique utilisée. Ceci fait souligner l'importance de la confirmation tomodensitométrique lorsque des anomalies sont dépistées sur la radiographie standard.

Hanke *et al.* (1984) ont étudié les anomalies radiologiques de 108 ouvriers caucasiens de sexe masculin (représentant 78 % des éligibles ; âge moyen de 36,6 ans, durée moyenne d'exposition de 10 ans) d'une exploitation de wollastonite des États-Unis et de 86 témoins (représentant 93 % des éligibles ; âge moyen de 42 ans). L'analyse de la poussière de cette exploitation a montré moins de 2 % de silice cristalline et des concentrations de fibres (en microscopie optique à contraste de phase) de 0,3 /ml à 23 f/ml (longueur médiane de

Tableau 4-4 Comparaison des lectures radiographiques d'ouvriers exposés à la wollastonite (mine de wollastonite de Finlande)

	N éligibles (H/F)	N inclus (H/F)	Âge moyen	Durée expo. moyenne	% F + EF	Anomalies radiologiques		
						N (%)		
						Rx ≥ 1/0	1/0	1/1
Huuskonen <i>et al.</i> 1983 (étude 1) (2 RxT Face + 1 Profil + 1 agrandissement base poumon droit ; 3 lecteurs ABC, consensus si discordance)	56 (47/9)	46 (46/0)	48 ans	21,5 ans	67 %	14 (30,4 %)	6	8
Patients de l'étude 1 non repris dans l'étude 2		6				5 (83,3 %)	2	3
Koskinen <i>et al.</i> 1997 (étude 2) (1 RxT Face ; 2 lecteurs AD, consensus)	56 (47/9)	49 (40/9)	57 ans	25 ans	68 %	2 (4 %)	2	0

H : hommes ; F : femmes. RxT Face : radiographie thoracique de face. A,B,C, et D désignent des lecteurs différents.

2,5 µm). Les radiographies thoraciques ont été interprétées par trois lecteurs suivant la classification du BIT (médiane retenue). Des petites opacités de profusion ≥ 1/0 ont été identifiées chez 3/108 (2,8 %) travailleurs de la wollastonite en 1982, sans progression par rapport à 1976.

Autres études

Des observations isolées de fibrose pulmonaire ont été rapportées, sur la base d'examen anatomo-pathologiques (biopsies transbronchiques ou autopsies) (Kilburn *et al.* 1992 ; Philippou & Morgenroth 1992 ; Takahashi *et al.* 1996). Il semble difficile d'incriminer un rôle direct des fibres de substitution à l'amiante dans ces pathologies, sur la base de la simple association entre une fibrose péribronchiolaire et/ou interstitielle peu spécifique et la présence de fibres minérales dans le tissu pulmonaire.

Conclusion

Il faut souligner d'emblée plusieurs problèmes méthodologiques :

- l'utilisation des clichés standards du BIT révèle une grande variabilité inter et intra-lecteur, comme en témoigne d'ailleurs l'étude de Hughes *et al.* (1993). Cette variabilité est d'autant plus importante que l'on est confronté à des anomalies de faible profusion (< 1/1) ;

- aucune étude n'a été réalisée en tomодensitométrie (CT-scan). Cet examen apparait cependant actuellement comme une méthode de choix dans le diagnostic des pneumoconioses, surtout au stade débutant, qu'il s'agisse de l'asbestose ou d'autres pneumoconioses ;
- l'absence de groupe témoin adapté ne permet pas l'interprétation des fréquences élevées d'anomalies radiologiques (> 10 %) rapportées dans quelques études.

Par ailleurs, l'interprétation d'anomalies radiologiques se heurte à plusieurs difficultés :

- l'existence de petites opacités irrégulières à des stades peu évolués, n'est en rien pathognomonique d'une pneumoconiose, voire d'une pathologie interstitielle. Ces opacités peuvent être liées au tabagisme, à l'âge, à l'emphysème ;
- les expositions cumulées des individus inclus dans ces études épidémiologiques radiographiques, essentiellement dans l'industrie de production, sont faibles (inférieures à 5 f/ml × années). Les expositions cumulées à l'amiante associées à un excès d'asbestoses détectables radiologiquement sont de l'ordre de 25 f/ml × années (Doll & Peto 1985 ; Ontario Royal Commission 1984 ; Browne 1994), niveau qui n'est à priori pas atteint chez la majorité des ouvriers de production des fibres minérales artificielles ;
- on constate de façon évidente l'existence d'expositions à l'amiante au sein de certains groupes, en particulier chez les utilisateurs (Kilburn *et al.* 1992). Ceci est un facteur de confusion majeur, pour l'interprétation des petites opacités irrégulières. De façon analogue, l'exposition à d'autres poussières (silice) a pu contribuer à une fraction des anomalies éventuellement constatées dans certaines études.

Au total, les études par évaluation de la radiographie standard publiées jusqu'en 1997 ne mettent pas en évidence de fibrose pulmonaire (pneumoconiose) associée à l'exposition aux laines minérales artificielles (verre, roche, laitier) ou fibres céramiques, dans les conditions rapportées d'exposition cumulée faible. Néanmoins, il importe de signaler que sur l'ensemble des études, une seule cohorte (Weill *et al.* 1983 ; Hughes *et al.* 1993) dans l'industrie de production fournit des informations exploitables pour l'évaluation du risque de fibrose pulmonaire lié à l'exposition aux laines minérales.

Les études publiées concernant le rôle de l'exposition aux fibres de wollastonite ont été menées dans l'industrie extractive et ne permettent pas de conclure sur le risque de survenue de fibrose pulmonaire, car il existait une co-exposition à la silice cristalline.

Il n'existe à ce jour aucune information publiée permettant d'évaluer le risque de fibrose pulmonaire (pneumoconiose radiologique) associé aux fibres de cellulose, de polyvinylalcool, de para-aramide ou aux fibres de filament continu de verre chez l'homme.

Pathologie pleurale bénigne

Les études publiées concernent également essentiellement l'industrie de production des fibres minérales synthétiques.

Études de morbidité radiologique

Ces études reposent sur la recherche d'épaississements pleuraux éventuellement accompagnés d'épanchements pleuraux sur les radiographies thoraciques standards, suivant la classification du Bureau International du Travail. Ces épaississements peuvent être localisés (épaississements circonscrits ou plaques pleurales : PP) ou diffus (fibrose pleurale diffuse : FPD). Les résultats des études publiées sont résumés dans le tableau 4-5.

Laine de verre

Dans l'étude de Hill *et al.* (1984) effectuée chez 340 ouvriers de l'industrie de production de laine de verre en Grande-Bretagne, il est rapporté un épaississement pleural (sans plus d'indication sur son caractère localisé ou diffus) à droite chez 7 individus et à gauche chez 11 individus (10 hommes et 1 femme), soit au maximum 5,3 % de l'effectif, et un comblement du cul-de-sac pleural chez un nombre similaire de sujets. L'absence de description plus précise (en particulier concernant l'association des anomalies chez un même sujet) et de données quantitatives dans une population de référence ne permet pas d'interprétation étiologique.

Kilburn et Warshaw (1991), dans leur étude effectuée chez 175 ouvriers de production de laine de verre, volontaires, ont rapporté l'existence d'anomalies radiologiques pleurales chez 13 sujets (7,4 %) dont 4 avaient des anomalies parenchymateuses associées. L'existence d'une exposition à l'amiante identifiée chez une large majorité des individus participant à l'étude (78 %) et le mode de recrutement des sujets empêchent toute interprétation de ces anomalies par rapport à l'exposition aux fibres de verre.

Dans l'étude de Kilburn *et al.* (1992) portant sur 284 ouvriers ayant utilisé des laines de verre durant au moins 20 ans dans une entreprise américaine de fabrication d'appareils électroménagers, des anomalies à type de fibrose pleurale localisée ou diffuse ont été rapportées chez 20 sujets (7 %), dont 10 présentaient des images compatibles avec une atteinte interstitielle associée. Sur les 10 sujets ayant des anomalies pleurales isolées (8 hommes, 2 femmes), une

exposition à l'amiante n'a été identifiée que chez 2 d'entre eux. L'absence d'évaluation d'anomalies pleurales dans une population de référence rend difficile l'interprétation des anomalies observées.

Laine de roche

Aucune anomalie pleurale n'a été rapportée dans la petite série d'ouvriers de production de laine de roche de Malmberg *et al.* (1984) (n = 21, durée d'exposition moyenne aux fibres de 17,6 ans).

Jarvholm *et al.* (1995) ont étudié les anomalies pleurales sur des radiophotographies chez 933 individus (788 hommes, 145 femmes) employés à la fabrication de laine de roche dans un site de production en Suède, et chez 865 témoins (575 hommes, 290 femmes). Un seul lecteur a interprété les clichés suivant la classification du BIT. Des plaques pleurales ont été rapportées chez 12 hommes exposés (1,5 %) (7 cas de plaques pleurales bilatérales, 5 cas de plaques unilatérales) et 3 témoins (0,5 %) (différence non significative). Une exposition possible à l'amiante a été identifiée chez 3 des 12 travailleurs de l'industrie de production de laine de roche présentant des plaques pleurales.

Une étude cas-témoins à l'intérieur de la cohorte des ouvriers de production de laine de roche n'a pas retrouvé d'association significative entre l'exposition aux fibres et la survenue de plaques pleurales (odds-ratio pour les individus ayant une exposition d'intensité moyenne ou forte après 15 ans de latence : 1,2 ; IC 95 % : 0,3-4,2).

Deux critiques méthodologiques importantes limitent la portée de cette étude négative :

- l'utilisation de radiophotographies au lieu de radiographies standards habituellement utilisées dans ce type d'étude. Il est vraisemblable que la prévalence des lésions pleurales détectées par radiophotographie est inférieure à celle détectée sur une radiographie standard, du fait d'un moins bon pouvoir de résolution ;
- l'inclusion d'un nombre important d'individus d'âge inférieur à 40 ans (57 % des hommes et 86 % des femmes dans l'industrie de production de laine de roche). Ces sujets ont en règle générale des temps de latence insuffisants par rapport au début de l'exposition pour conclure quant à l'effet potentiel des fibres de laine de roche, si l'on admet la même physiopathologie que pour la survenue des lésions pleurales consécutives aux expositions à l'amiante. Il convient à ce titre de souligner qu'aucune anomalie pleurale de type plaque pleurale n'a été observée chez les femmes, dont la période de latence était toujours inférieure à 20 ans lorsque l'information était disponible dans cette étude.

Tableau 4-5 Fibres de substitution de l'amiante à pathologie pleurale bénigne (radiographie thoracique standard)

Fibre	Référence	Pays	Méthode	Industrie (n usines)	n sujets exposés	n/ % d'anomalies chez exposés	n sujets témoins	n/ % d'anomalies chez témoins	Interprétation (rôle de l'exposition aux fibres de substitution de l'amiante). Commentaires
Laine de verre	Kilburn & Warshaw (1991)	USA	2 lecteurs (consensus) Rx face	Production (1)	175	13/7,4 % PP ou FPD	0	-	? (méthodologie)
	Kilburn <i>et al.</i> (1992)	USA	2 lecteurs (consensus) Rx face	Utilisation (1)	284	20/7 % PP ou FPD	0	-	? (méthodologie)
Laine de roche	Jarvholm <i>et al.</i> (1995)	Suède	1 lecteur Radiophotographie face	Production (1)	933	12/1,3 % PP	865	3/0,3 % PP	? (latence insuffisante pour de nombreux sujets)
Laine de verre, roche, laitier	Weill <i>et al.</i> (1983)	USA	Médiane de 3 lecteurs Rx face	Production (7)	941	15/1,6 % FP + 1/0,1 % PP	0	-	?
Céramiques	Lemasters <i>et al.</i> (1994)	USA	Médiane de 3 lecteurs Rx face	Production (5)	686	21/3,1 % PP + 2/0,3 % FPD	161 (a)	0/0 %	Relation latence-effet. Relation durée d'exposition-effet. Absence de confirmation tomодensitométrique
	Trethowan <i>et al.</i> (1995)	Europe (UK, France, Allemagne)	Médiane de 3 lecteurs Rx face	Production (7)	628	16/2,7 % PP ou FPD	0	-	Absence d'effet démontré de l'exposition Pas d'étude tomодensitométrique
	Lockey <i>et al.</i> (1996)	USA	Médiane de 3 lecteurs Rx face + OAD + OAG	Production (2)	438	18/4,1 % PP ou FPD	214 (b)	2/0,9 %	Relation latence-effet. Relation exposition (durée, exposition cumulée)-effet. Absence de confirmation tomодensitométrique

FP : fibrose pleurale ; PP : plaques pleurales ; FPD : fibrose pleurale diffuse ; OAD : oblique antérieure droite ; OAG : oblique antérieure gauche.

(a) Données recalculées à partir de la publication originale.

(b) Les auteurs mentionnent en outre avoir introduit au moment de la lecture une série de clichés d'individus non exposés, mais il n'est pas présenté de résultats dans cette population « témoin » permettant d'estimer la fréquence des épaissements pleuraux en utilisant une méthode analogue. Les résultats présentés ici concernent les ouvriers de l'usine non employés dans le secteur de production des fibres céramiques.

Tableau 4-5 (suite)

Fibre	Référence	Pays	Méthode	Industrie (n usines)	n sujets exposés	n/ % d'anomalies chez exposés	n sujets témoins	n/ % d'anomalies chez témoins	Interprétation (rôle de l'exposition aux fibres de substitution de l'amiante). Commentaires
Wollastonite	Huuskonen <i>et al.</i> (1983)	Finlande	3 lecteurs (consensus) Rx face + profil	Extraction (1)	46	13/28 % FP	138	7/5 %	? (absence d'information sur l'exposition à l'amiante)
	Hanke <i>et al.</i> (1984)	USA	Médiane de 3 lecteurs Rx face + 2 profils	Extraction (1)	108	0/0 % FP	86	?	
	Koskinen <i>et al.</i> (1997)	Finlande	2 lecteurs (consensus) Rx face	Extraction (1)	49	9/18,4 % PP	0	-	Exposition à l'amiante chez plusieurs sujets

FP : fibrose pleurale ; PP : plaques pleurales ; FPD : fibrose pleurale diffuse ; OAD : oblique antérieure droite ; OAG : oblique antérieure gauche.

(a) Données recalculées à partir de la publication originale.

(b) Les auteurs mentionnent en outre avoir introduit au moment de la lecture une série de clichés d'individus non exposés, mais il n'est pas présenté de résultats dans cette population « témoin » permettant d'estimer la fréquence des épaissements pleuraux en utilisant une méthode analogue. Les résultats présentés ici concernent les ouvriers de l'usine non employés dans le secteur de production des fibres céramiques.

Laine de verre, roche, laitier

Dans l'étude de Weill *et al.* (1983) concernant les salariés de sexe masculin de 7 usines de production de laine de verre, laine de roche et laitier aux États-Unis, il est mentionné l'existence d'épaississement pleural chez 15 des 841 sujets ayant une radiographie analysable (1,6 %), un comblement du cul-de-sac pleural chez 16 sujets, des calcifications pleurales et des plaques pleurales chez 1 sujet. Il n'existe pas de population de référence dans cette étude, mais ce pourcentage ne semble pas plus élevé que celui habituellement décrit dans la population générale des États-Unis (Rogan *et al.* 1987).

Filaments continus de verre

A notre connaissance, aucune étude n'est publiée à ce jour permettant l'évaluation du risque de pathologie pleurale liée à l'exposition aux filaments continus de verre chez l'homme.

Fibres céramiques

Dans l'étude de Trethowan *et al.* (1995) effectuée en Europe chez les ouvriers de production de fibres céramiques réfractaires, des anomalies pleurales ont été observées chez 16/592 radiographies (standards de face) interprétables, soit 2,7 % des individus. Les auteurs mentionnent qu'une exposition antérieure à l'amiante était connue chez 2 des 16 sujets, mais qu'il n'existait pas de relation entre l'exposition cumulée aux fibres céramiques et l'existence d'anomalies pleurales.

Lemasters *et al.* (1994) ont évalué les anomalies radiologiques pleurales chez 847 ouvriers (hommes et femmes), employés au moins 1 an dans cinq usines de production de fibres céramiques aux États-Unis (627 ouvriers encore exposés, d'âge moyen de 40 ans, 220 ouvriers ayant cessé d'être exposés et d'âge moyen de 45 ans), représentant 60,9 % de l'effectif éligible et 82 % des participants à leur étude. La radiographie standard de face a été interprétée par trois *B-readers* suivant la classification du BIT (médiane retenue). Ces lecteurs ont conclu que 96 % des clichés étaient de qualité 1 ou 2, indiquant une bonne qualité des clichés analysés. Des anomalies pleurales (plaques pleurales ou épaississement pleuraux, en excluant les compléments du cul-de-sac pleural isolés) ont été observées chez 23 sujets soit 3,4 % (21 plaques pleurales et 2 épaississements pleuraux), tous ouvriers du secteur de production. Chez ces ouvriers, le temps de latence moyen depuis le début de l'emploi à la production était de $18,2 \pm 9,1$ ans (médiane : 15,2 ans, avec des extrêmes de 6 à 36,4 ans). Leur durée moyenne d'emploi était de 13,6 ans. L'analyse des anomalies pleurales en fonction de la latence depuis l'emploi en production a montré une augmentation de l'odds-ratio dans les groupes de latence élevée par rapport au groupe de latence inférieure à 10 ans (odds-ratio de 2,9,

$p > 0,05$ pour le groupe de latence de 10-20 ans ; odds-ratio de 7,7, $p < 0,05$ pour le groupe de latence supérieure à 20 ans dans lequel la prévalence d'anomalies pleurales était de 11,4 %). Un phénomène analogue a été observé lorsque la prévalence des anomalies pleurales a été analysée en fonction de la durée d'exposition, ce paramètre étant fortement corrélé à la latence depuis le début de l'emploi en production. Une analyse par régression logistique multiple a permis de montrer une association significative des anomalies pleurales avec la latence depuis le début de l'emploi dans la production de fibres céramiques, après ajustement sur la latence depuis le début de l'exposition à l'amiante ou la durée d'exposition à l'amiante.

L'étude de Lockey *et al.* (1996) a porté sur 652 ouvriers de deux sites de production de fibres céramiques réfractaires aux États-Unis, employés pendant au moins un an et représentant 75 % des travailleurs éligibles. Au moins une fraction des salariés étudiés correspond probablement à des ouvriers inclus dans l'étude de Lemasters *et al.* (1994). Trois lecteurs ont interprété les clichés thoraciques (standards de face + 2 obliques) et la lecture médiane a été retenue pour chaque sujet. Des anomalies pleurales ont été détectées chez 20/652 (3,1 %) des sujets (19 plaques pleurales, 1 épaissement pleural diffus), dont 18 cas chez des ouvriers de production (4,1 %). La présence de plaques pleurales était corrélée à l'exposition cumulée aux fibres, à la durée d'exposition et à la latence depuis le début de l'exposition. Il est à noter que pour les personnes présentant des plaques, la durée moyenne d'exposition était de 4,8 ans, l'exposition cumulée de 45 f/ml × mois, soit 3,8 f/ml × années, la latence moyenne de 19,2 années.

Au sein de la population limitée aux ouvriers pour lesquels plus de 20 ans s'étaient écoulés depuis leur premier emploi dans le secteur de production des fibres céramiques réfractaires, la prévalence des anomalies pleurales était de 12,5 % (9/72), conduisant à un odds-ratio de 9,5 (IC95 % : 1,9-48,2) par rapport aux individus non employés en production (et dont l'exposition cumulée semble très faible). Il existe une relation significative durée d'emploi-effet, avec des anomalies pleurales chez 26,3 % des individus ayant plus de 20 ans d'emploi dans le secteur de production des fibres céramiques réfractaires (odds-ratio par rapport aux individus non employés en production : 22,3, IC95 % : 3,6-137). De même, il a été observé une relation significative exposition cumulée-effet. Une analyse complémentaire de validation par la latence a été effectuée, ayant pour objectif de préciser la latence de survenue des anomalies par rapport au début d'activité dans la production des fibres céramiques réfractaires. L'analyse des clichés thoraciques anciens de 18 des ouvriers porteurs de plaques pleurales a permis de montrer que les anomalies radiologiques n'ont été observées qu'au moins 5 ans après le début de l'activité de production des fibres céramiques réfractaires, sauf chez un seul sujet.

Dans cette étude, il est vraisemblable que le recours à un cliché de face et deux clichés en oblique pour chaque individu a contribué à permettre le

dépistage d'un nombre plus important d'épaississements pleuraux que l'utilisation du cliché standard de face seul habituellement utilisé, comme par exemple dans l'étude de Trethowan *et al.* (1995). Un certain nombre de ces épaississements peuvent correspondre à des épaississements graisseux, d'autant qu'il n'a pas été effectué d'ajustement sur l'index de masse corporelle, ni de recours à la tomodensitométrie pour confirmer ou infirmer une authentique fibrose pleurale. D'autre part, sur les 20 sujets porteurs d'anomalies pleurales, 18 ont été réinterrogés et une exposition possible ou certaine à l'amiante a été identifiée chez 7 d'entre eux. Néanmoins, les auteurs mentionnent, à partir d'une étude cas-témoins effectuée à l'intérieur de cette cohorte, que l'exposition à l'amiante ne peut, à elle seule, rendre compte des plaques pleurales observées (odds-ratio de 1,3, IC95 % : 1,1-1,6, pour l'exposition cumulée aux fibres céramiques réfractaires après ajustement sur l'index d'exposition à l'amiante).

Wollastonite

Dans l'étude de Huuskonen *et al.* (1983) portant sur 46 ouvriers de sexe masculin employés au moins 10 ans dans une carrière de wollastonite en Finlande, des épaississements pleuraux bilatéraux ont été rapportés chez 13 sujets (soit 28 %). Cette fréquence était significativement plus élevée que celle observée dans les trois groupes témoins utilisés (respectivement : 2,2 %, 4,3 % et 8,7 %). Les individus porteurs d'épaississement pleural avaient en moyenne été exposés 22,4 ans contre 19,2 ans pour ceux considérés indemnes d'anomalies pleurales.

Koskinen *et al.* (1997) ont réévalué 49 ouvriers de cette même carrière (40 hommes ayant participé à l'étude précédente, 9 femmes). Des plaques pleurales uni- ou bilatérales ont été observées sur les radiographies standards chez 9 sujets (18,4 %). Toutefois, une exposition possible ou probable à l'amiante était retrouvée chez 5 de ces sujets. L'analyse de régression logistique multivariée n'a pas mis en évidence de risque accru de plaques pleurales en fonction de la durée d'exposition à la wollastonite mais la puissance de cette étude est faible compte tenu de l'effectif étudié. Il importe de souligner qu'il n'existait pas non plus de relation entre l'exposition à l'amiante et les anomalies pleurales au cours de l'analyse de régression logistique. De ce fait, l'étiologie des plaques pleurales demeure pour l'instant inexplicée.

Aucune anomalie pleurale n'a été observée sur les radiographies de 108 ouvriers de race blanche d'une mine de wollastonite aux États-Unis, d'âge moyen 36,6 ans et d'ancienneté moyenne de l'ordre de 10 ans (Hanke *et al.* 1984).

Conclusion

Plusieurs remarques méthodologiques doivent être formulées :

- les outils radiologiques utilisés (radiographie standard de face seule, ou associée à des clichés en oblique, voire radiophotographie), peuvent conduire à des fréquences différentes d'anomalies détectées. La méthode employée pour la détection des épaissements pleuraux est en effet extrêmement importante : l'utilisation de clichés en incidence oblique accroît la sensibilité de repérage des épaissements pleuraux par rapport à la seule utilisation du cliché standard de face, mais conduit à de nombreux faux positifs, en particulier du fait d'épaississements graisseux sans signification pathologique, et sans rapport avec une quelconque exposition professionnelle à des fibres ;
- aucune de ces études ne comporte de confirmation tomодensitométrique. Il est clairement admis actuellement que l'examen tomодensitométrique constitue la technique de référence permettant d'authentifier l'existence d'une fibrose pleurale et de la différencier d'autres causes d'épaississements pleuraux détectés sur les radiographies standard (graisse sous-pleurale notamment). En l'absence de confirmation tomодensitométrique, au minimum l'index de masse corporelle devrait être pris en considération ;
- l'absence de groupe témoin ou le recours à un seul lecteur, dans certaines études.

L'interprétation doit par ailleurs tenir compte de plusieurs paramètres :

- le premier concerne la latence par rapport au début de l'exposition. Pour l'amiante, le développement de pathologies pleurales ne devient détectable qu'après un délai de 15 à 20 ans après le début de l'exposition. Si l'on suppose la même physiopathologie avec les fibres minérales artificielles, un résultat négatif ne sera interprétable que dans les groupes d'individus ayant atteint ce temps de latence ; la durée de latence par rapport au début de l'exposition est insuffisante pour évaluer convenablement le risque de survenue de fibrose pleurale dans certaines études ;
- certaines études ne permettent pas d'éliminer avec certitude une co-exposition antérieure ou actuelle amiante-fibres de substitution à l'amiante. Pourtant les conséquences d'une exposition à l'amiante, même à faible dose cumulée, vont être importantes lors de l'évaluation du risque de survenue de lésions pleurales. En effet, contrairement à la fibrose pulmonaire liée à l'amiante (asbestose), les plaques pleurales peuvent s'observer après des doses cumulées d'exposition à l'amiante nettement plus faibles ($< 5 \text{ f/ml} \times \text{années}$). On peut de ce fait s'attendre à un effet de la co-exposition possible à l'amiante plus marqué sur la survenue de lésions pleurales que sur la survenue d'anomalies interstitielles.

Au total, les études radiologiques publiées jusqu'en 1997 ne mettent pas en évidence de relation entre l'exposition aux laines de verre, roche et laitier et l'existence de lésions pleurales bénignes radiologiques.

Les études effectuées chez les ouvriers d'extraction de wollastonite ne permettent pas de conclure à une relation entre l'exposition aux fibres de wollastonite et l'existence de lésions pleurales bénignes.

Il existe une possibilité de relation entre l'exposition aux fibres céramiques réfractaires et l'existence de plaques pleurales. La survenue de plaques pleurales, consécutives à une exposition cumulée même faible aux fibres céramiques réfractaires est plausible, par analogie à ce qui a été observé pour l'amiante.

Il n'existe aucune information publiée permettant d'évaluer le risque de lésions pleurales bénignes associé aux fibres de cellulose, de polyvinylalcool, de para-aramide ou de filament continu de verre chez l'homme.

Maladies respiratoires chroniques non spécifiques

Deux grands groupes d'études peuvent être distingués, les études de mortalité et les études de morbidité.

Études de mortalité

Elles sont basées sur les données mentionnées sur les certificats de décès et dans lesquelles certaines maladies respiratoires non malignes (MRNM) sont comptabilisées comme la bronchite chronique, l'emphysème et l'asthme. Les études publiées ne recouvrent pas toujours les mêmes affections (Tableau 4-6). Le résultat de ce type d'étude est de ce fait difficile à interpréter.

En outre, ces maladies respiratoires, lorsqu'elles sont peu évoluées, ne conduisent pas au décès des individus et peuvent ne pas avoir été mentionnées comme cause principale ou cause associée du décès. De ce fait, l'absence d'excès de mortalité par MRNM dans les cohortes de sujets exposés aux FMA peut correspondre à une absence réelle de risque, mais aussi être expliquée par une absence de mention sur le certificat de décès, notamment en cas de MRNM peu sévère. Ceci souligne la difficulté d'interprétation de ce type d'étude lorsqu'il n'est pas retrouvé d'excès de mortalité par MRNM.

A l'inverse, lorsqu'il est observé un excès de mortalité par MRNM, plusieurs autres éléments gênent souvent l'interprétation : il est évident qu'il convient de savoir si la population étudiée a des habitudes tabagiques analogues à la population de référence (régionale ou nationale), le tabac étant un facteur de confusion majeur pour les MRNM ; une seconde difficulté est représentée par

l'hétérogénéité du groupe des MRNM, qui inclut des maladies correspondant à des entités différentes (cf ci-dessus).

Dans ces conditions, seules les études de mortalité positives pour les MRNM peuvent être réellement utilisées pour l'évaluation du risque.

Les résultats obtenus pour les maladies respiratoires non malignes dans les principales études de mortalité sont résumés dans le tableau 4-6. Le protocole de la plupart de ces études (populations étudiées, critères d'inclusion, modalités d'évaluation des expositions...) est détaillé dans le chapitre 3, consacré aux pathologies cancéreuses, et n'est pas rappelé ici. La majorité des évaluations ont été publiées dans les cohortes d'ouvriers de production de fibres minérales de substitution de l'amiante. Dans l'ensemble, les SMR rapportés pour le risque de MRNM dans l'industrie de production de laine de verre ou laine de roche/laitier sont supérieurs à 100, mais l'excès est le plus souvent non significatif. L'hypothèse d'une relation latence-effet, évoquée dans la cohorte des ouvriers de production de laine de verre aux États-Unis, n'est pas retrouvée dans la cohorte européenne. Elle n'existe pas non plus chez les ouvriers de production de laine de roche/laitier. Aucun excès de mortalité par MRNM n'a été noté chez les ouvriers des productions de filaments continus de verre.

Dans l'étude cas-témoins de Chiazze *et al.* (1993), effectuée dans une cohorte d'ouvriers de production de laine de verre de l'Ohio (États-Unis), le tabagisme était la seule variable associée de façon significative à la mortalité par maladie respiratoire non maligne, mais l'analyse par régression logistique a aussi retrouvé des odds-ratio augmentés (augmentation non significative) pour les expositions cumulées les plus élevées à plusieurs nuisances (fibres respirables, amiante, silice, fumées d'asphalte).

Études de morbidité

Elles reposent sur des évaluations de fréquence de différents symptômes respiratoires à partir de questionnaires médicaux (Tableau 4-7) ou sur des évaluations de paramètres fonctionnels respiratoires (Tableau 4-8). Les études de morbidité peuvent être transversales ou longitudinales. Plusieurs écueils méthodologiques méritent d'être soulignés.

Études transversales

- Ces études transversales ont pour intérêt essentiel de permettre l'étude de la relation dose-effet entre l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante et les symptômes ou paramètres fonctionnels respiratoires. Les paramètres de « dose » évalués sont variables selon les études : durée d'exposition, intensité d'exposition, exposition cumulée (intégrant les deux paramètres précédents). Dans les études transversales, il est souvent difficile de séparer l'effet de l'âge, de l'effet de l'exposition (en particulier lors des relations durée d'exposition-effet ou exposition cumulée-effet). Pourtant, il est connu que la prévalence

Tableau 4-6 Fibres de substitution à l'amiante et maladies respiratoires chroniques non spécifiques : études de mortalité par maladie respiratoire non maligne

Fibre	Référence	Etude	Pays	n sujets (durée mini)	Industrie (n usines)	Paramètre (IC 95 %) ^a	Obs/Att	Interprétation
Laine de verre	Shannon <i>et al.</i> (1987)	C	Canada	2 557 H (3 mois)	Production (1)	SMR (bronchite, emphysème, asthme) ^f = 138 (28-402) ^h	3/2,18	Très faible nombre de cas
	Marsh <i>et al.</i> (1990)	C	USA	4 864 H (6 mois à 1 an)	Production (6)	SMR (MRNM) ^{b,f} = 107,2 (77-147)	48/45,9	SMR = 107,2 si latence > 20 ans depuis le début de l'activité, SMR = 95,7 si la latence est < 20 ans
	Chiazze <i>et al.</i> (1993)	CT	USA	102 H (1 an)	Production (1)	OR (fibres respira- bles) = 1,5 (0,5-4,1) OR (fibres fines) = 1,5 (0,3-6,7)		OR augmenté dans les groupes d'exposition les plus élevées aux fibres fines, à l'amiante, à la silice et aux fumées d'asphalte (ns). Exposition cumulée maximale aux fibres faible.
	Boffetta <i>et al.</i> (1995)	C	Europe	8 335 H + F (1 mois)	Production (5)	SMR (bronchite, emphysème, asthme) = 111 (84-143)	57/51,6	(d) Pas de relation latence-effet Pas de relation durée d'exposition-effet (pas d'excès chez les travailleurs avec durée > 1 an)
Laine de roche, laitier	Boffetta <i>et al.</i> (1995)	C	Europe	10 108 H + F (1 mois)	Production (7)	SMR (bronchite, emphysème, asthme) = 127 (99-160)	71/56,1	(d) Pas de relation latence-effet Pas de relation durée d'exposition-effet (excès = surtout si durée £ 1 an : SMR = 182, IC95 % 128-251)
	Marsh <i>et al.</i> (1996)	C	USA	3 035 H + F (1 an)	Production (5)	SMR (MRNM) ^{b,f} = 127 (90-174)	39/30,7	Exposition cumulée faible. Excès significatif dans une usine du fait des ouvriers exposés plus de 5 ans. Absence de relation significative durée d'exposition-effet ou de relation latence (depuis le début d'activité)-effet (données non présentées).
		C	USA	443 H (1 an)	Production (1)	SMR (MRNM) ^{b,f} = 183 (112-283)	20/10,9	
	Engholm <i>et al.</i> (1987)	C	Suède	135 026 H (?)	Utilisation (n)	SMR (MRNM) = 46 (40-53)	193/418	Forte corrélation exposition amiante/FMA. Faible durée de suivi par rapport à l'exposition.

Tableau 4-6 (suite)

Fibre	Référence	Etude	Pays	n sujets (durée mini)	Industrie (n usines)	Paramètre (IC 95 %)ª	Obs/Att	Interprétation
Filament continu de verre	Shannon <i>et al.</i> (1990)	C	Canada	1 465 H + F (1 an)	Production (1)	SMR (MRNM) = 43 (H) (5-154) 162 (F) (4-929)	2/4,7 1/0,6	Très faible nombre de cas. (n décès = 96)
	Marsh <i>et al.</i> (1990)	C	USA	3 435 H (1 an)	Production (3)	SMR (MRNM) ^{b,f} = 94,5 (69-129)	43/45	SMR = 94,5 si latence > 20 ans depuis le début de l'activité, SMR = 100 si la latence est < 20 ans
	Boffeta <i>et al.</i> (1995)	C	Europe	3 559	Production (2)	SMR (bronchite, emphysème, asthme) = 72 (23-169)		Faible nombre de cas
	Chiazze <i>et al.</i> (1997)	C	USA	2 933 H (1 an)	Production (1)	SMR (MRNM) ^{b, e, f} = 92 (54,5-145,3)	18/19,6	Hommes caucasiens
	Watkins <i>et al.</i> (1997)	C	USA	1 074 F (1 an) 494 H (1 an)	Production (1)	SMR(MRNM) ^{b,f} = 117,5 (38,1-274,2) SMR (MNRM) ^{b,f} = 38,4 (1-214,2)	5/4,3 1/2,6	Femmes caucasiennes Hommes afro-américains
Cellulose	Thoren <i>et al.</i> (1989)	CT	Suède	12 H	Utilisation (1) (fabrication papier hygiénique)	OR (expo. fabrication papier) = 3,8 (1,2-12)		Exposition élevée à la poussière de papier à certains postes : 10 à 30 mg/m³

durée mini = durée minimale d'exposition ; H = hommes ; F = femmes ; Obs/Att = observés/attendus ; n usines = nombre d'usines ; C = cohorte ; CT = cas-témoins

a : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

b : résultat pour les maladies respiratoires non malignes en excluant grippe et pneumonie

c : résultat pour les maladies respiratoires non malignes en excluant grippe, pneumonie et bronchite

d : résultat chez les hommes

e : résultat chez les hommes de race blanche

f : population de référence régionale

g : population de référence nationale

h : résultat indiqué pour le sous-groupe des ouvriers exclusivement affectés aux postes dans l'usine de production (exposés)

MRNM : maladies respiratoires non malignes

OR : odds-ratio ; SMR = ratio standardisé de mortalité

* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001 ; ns : non significatif

des symptômes respiratoires s'accroît avec l'âge. Dans ces conditions, une augmentation de prévalence des symptômes (ou des anomalies fonctionnelles) en fonction de la durée d'exposition ou de l'exposition cumulée ne pourra correctement être interprétée qu'après ajustement sur l'âge.

- Une limite de ces études est constituée par la prise en compte non systématique de la date de survenue des symptômes : il est essentiel de s'assurer de la « cohérence biologique » de l'association exposition-symptômes en vérifiant que l'apparition des symptômes est postérieure à la date de début d'exposition.
- Une difficulté majeure rencontrée au cours de ce type d'études portant sur les symptômes ou la fonction respiratoire est représentée par le *healthy worker effect* (effet travailleur en bonne santé). Cet effet, classique en épidémiologie, va masquer l'effet éventuel de l'exposition. Ainsi, l'étude étant réalisée sur les travailleurs en période d'activité, aucun des ouvriers ayant dû quitter leur emploi du fait de raisons de santé (éventuellement liées à l'exposition étudiée) ne va être inclus.
- Les paramètres mesurés (symptômes, paramètres fonctionnels respiratoires) sont des indicateurs globaux non spécifiques et ne permettent en règle générale pas de séparer l'effet des différentes nuisances respiratoires présentes sur le lieu de travail, de façon concomitante ou séquentielle, par rapport à l'exposition aux fibres, et donc d'individualiser l'effet propre des fibres de substitution à l'amiante. Le tabac pouvant entraîner le même type de manifestations a fait l'objet d'évaluations spécifiques.

Les études évaluant les symptômes respiratoires méritent une mention particulière car elles permettent surtout d'évaluer des symptômes (irritation nasale, oculaire, bronchique) survenant à court terme. Ces symptômes devraient donc être rapprochés des niveaux d'exposition (surtout l'intensité) contemporains de la réalisation de l'étude. On ne peut cependant exclure que du fait du *healthy worker effect* et de l'autosélection des sujets les plus sensibles vers les situations d'exposition les plus faibles, aucune relation intensité-effet ne soit observée dans une étude transversale, même si un effet réel existe. Les relations durée d'exposition-effet, exposition cumulée-effet sont encore plus difficiles à interpréter, surtout lorsqu'aucune relation dose-effet n'est observée. En effet, dans chaque classe d'exposition cumulée vont se trouver des sujets dont le profil d'exposition au fil du temps peut avoir été modifié en cas d'effet de l'exposition sur la santé (autosélection).

Études longitudinales

Les études évaluant la survenue des symptômes respiratoires ou la dégradation des paramètres fonctionnels au cours d'un suivi longitudinal sont moins sujettes au biais de l'effet travailleur en bonne santé, si l'on prend la précaution d'analyser les causes de sortie de la cohorte. Cependant, la mise en évidence d'une relation exposition-effet est plus facile à interpréter dans ce type d'étude qu'une absence de relation. Là encore, il peut d'agir d'une

absence authentique d'effet de l'exposition mais on peut aussi évoquer un effet « travailleur en bonne santé ».

Compte tenu de ces remarques, les résultats des principales études de morbidité sont résumées par type de fibre. Certaines de ces études ont un poids informatif plus important du fait de l'effectif étudié et/ou des modalités de réalisation. Elles ont motivé la rédaction d'un résumé synthétique spécifique. Les plus informatives sont indiquées en italique dans les tableaux 4-7 et 4-8.

Laine de verre

Maggioni *et al.* (1980) ont étudié la prévalence de symptômes respiratoires dans un établissement italien de production de laine de verre. La prévalence de la pharyngo-laryngite chronique (symptômes et examen ORL) dans le groupe de 147 travailleurs considérés fortement exposés de façon continue aux fibres (âge moyen : 43,4 ans ; durée moyenne d'emploi : 10,2 ans ; 65,3 % fumeurs) était de 12,9 %, contre 2,5 % dans un groupe de 40 travailleurs non exposés aux fibres (âge moyen : 38,8 ans ; 62,5 % fumeurs) et 6 % dans un groupe de 181 ouvriers faiblement exposés (âge moyen : 38,9 ans ; durée moyenne d'emploi : 13,6 ans ; 60,7 % fumeurs). Les prévalences de la bronchite chronique étaient de 12,2 % chez les ouvriers exposés aux fibres, 10 % chez les non-exposés et 10,4 % chez les faiblement exposés. L'étude des paramètres fonctionnels respiratoires (cf. Glossaire, p. 240) a montré des valeurs analogues de la CVF et du VEMS dans les deux groupes fortement exposé et faiblement exposé aux fibres (CV à 91 % et VEMS à 95 % de la valeur théorique dans le premier, CV à 91 % et VEMS à 94 % dans le second). Les auteurs mentionnent une relation entre la durée d'exposition aux fibres de verre et la fréquence de la pharyngo-laryngite chronique et de la bronchite chronique dans le groupe des individus les plus fortement exposés aux fibres (11 travailleurs/52 exposés plus de 10 ans). Il existe également une relation de ces symptômes avec le tabagisme.

Moulin *et al.* (1987) ont évalué les symptômes respiratoires et la fonction respiratoire de 524 salariés employés depuis au moins 1 an dans deux établissements de production de laine de verre en France, sans exposition à des nuisances respiratoires préalablement à l'emploi dans ces usines (usine A : sélection d'un échantillon de 367 salariés par stratification sur l'âge et les habitudes tabagiques parmi les 1 100 employés ; âge moyen de 41,2 ans, ancienneté moyenne de 15,1 ans, 46,9 % de fumeurs. Usine B : 157 salariés sur 170 employés ; âge moyen de 37,5 ans, ancienneté moyenne de 11,7 ans, 46,5 % de fumeurs).

Le questionnaire standardisé utilisé a permis d'établir que la toux, la dyspnée et les signes de bronchite chronique étaient significativement plus fréquents chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, avec une relation dose-effet. Par contre, seuls la dyspnée et les symptômes des fosses nasales (écoulement, obstruction) étaient liés à l'exposition professionnelle aux fibres minérales,

Tableau 4-7 Fibres de substitution à l'amiante et maladies respiratoires chroniques non spécifiques : symptômes respiratoires

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Symptômes - Fréquence (p ^a)								Interprétation - Commentaires	
						signes ORL	toux	expectoration	bronchite chronique	dyspnée	sifflements	asthme	relation tabagisme/ effet		relation exposition/ effet
Laine de verre	Hill <i>et al.</i> (1973)	T	UK	70	Production (1)			17 % (*)					T ?	?	Effectif insuffisant Expectoration plus fréquente chez les témoins
	Maggioni <i>et al.</i> (1980)	T	Ital.	147	Production (1)	12,9 %			12,2 %				T +	E +	Relation exposition-symptômes ORL et exposition bronchite chronique.
	Hill <i>et al.</i> (1984)	T	UK	340	Production (1)		37,8 %	38,9 %	25,8 %	47,6 %	48,4 %		T +	E -	(d) Absence de témoins
	Moulin <i>et al.</i> (1987)	T	F	524	Production (2)	* ?				* ?			T +	E ?	Relation exposition-symptômes ORL, et exposition-bronchite chronique
	Kilburn et Warshaw (1991)	T	USA	175	Production (1)	9,7 %			?				T +	?	Amiante : facteur de confusion chez 78 % Absence de témoins
	Kilburn <i>et al.</i> (1992)	T	USA	284	Utilisation (1)	5,6 à 19,4 %			10,9 %			6 %	?	?	Amiante : facteur de confusion Absence de témoins
	Hunting et Welch (1993)	T	USA	333	Utilisation (19)				15 %				T +	E + ?	Rôle de l'exposition aux fibres de verre uniquement dans le groupe forte intensité Rôle des co-expositions (amiante notamment) ?

Tableau 4-7 (suite)

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Symptômes - Fréquence (p ^a)							Interprétation - Commentaires			
						signes ORL	toux	expectoration	bronchite chronique	dyspnée	sifflements	asthme		relation tabagisme/effet	relation exposition/effet	
Laine de roche	Malmberg <i>et al.</i> (1984)	T	Finl	21	Production (1)		19 %	4,8 %	4,8 %			?	?	Effectif insuffisant		
Laine de verre, de roche, de laitier	Engholm <i>et al.</i> (1983)	T	Sw	135 072	Utilisation (n)							T +	?	Amiante : facteur de confusion Absence de témoins		
	Ernst <i>et al.</i> (1987)	T	Can.	537	Utilisation (n)		27,6 %	37,8 %		14,7 %	31,8 %	T +	E -	Amiante : facteur de confusion Absence de témoins		
	Petersen et Sabroe (1991)	T	Sw	2654	Utilisation (n)	*	*					T +	E +	Autres aérocontaminants Absence de témoins		
	Moulin <i>et al.</i> (1988)	T	F	1 041	Production (1)	9,6 %	21,9 %	9,2 %		12 %		1,4 %	T +	E +	Date de certains symptômes respiratoires (toux, expectoration, dyspnée) non précisée par rapport à l'exposition	
		T	F	983	Production (4)	4,9 %	10,2 %	5,6 %		7,7 %		1,9 %	T +	E -		
	Weill <i>et al.</i> (1983)	T	USA	912	Production (7)	40 %				9 %	5 %	20 %	3 %	T +	E -	Relation symptômes respiratoires-exposition antérieure à des aérocontaminants chez les fumeurs uniquement Absence de témoins
	Hughes <i>et al.</i> (1993)	T	USA	1 444	Production (7)		13 % ns			6 % ns	5 % ns		5 % ns	T +	E ?	Prévalence significativement accrue de certains symptômes dans 1 seule usine de production de laine de verre
Brown <i>et al.</i> (1996)	T	Aust.	533	Production (8)		10,7 %			12 %	20,4 %	7,3 %	T +	E ?	(e) Probable <i>healthy worker effect</i>		

Tableau 4-7 (suite)

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Symptômes - Fréquence (p ^a)						Interprétation - Commentaires		
						signes ORL	toux	expectoration	bronchite chronique	dyspnée	sifflements		asthme	relation tabagisme/effet
Céramiques	Trethowan et al. (1995)	T	Europe (UK, F, All.)	628	Production (7)	55 %	13 %		12 %		18 %	T +	E +	Relation exposition cumulée aux fibres-effet
Wollastonite	Huuskonen et al. (1983)	T	Finl.	46	Extraction (1)				23,9 %	22 %		T ?	E ?	Exposition à d'autres aéro-contaminants (silice) Absence d'information chez les témoins
	Hanke et al. (1984)	L	USA	108	Extraction (1)		13 %	15,7 %	9,3 %		21,3 %	T +	E -	Exposition à d'autres aéro-contaminants (silice)
	Koskinen et al. (1997)	T	Finl.	49	Extraction (1)				28,6 %			T ?	E -	Absence de témoins
Cellulose	Gaertner et al. (1992)	T	F	273	Utilisation (1)	*	ns		ns	ns			E +	Fréquence de chaque signe non présentée
	Thoren et al. (1989)	T	Suède	287	Utilisation (1)	*		36,2 % *	20,2 % *		4,9 % *	?	E -	42,8 % avec irritation de la gorge et 58,2 % avec croûtes nasales Pas de relation intensité d'exposition-effet. Exposition à d'autres nuisances que les fibres de cellulose

Note : certaines valeurs ont été recalculées à partir des valeurs de la publication originale.

L : étude longitudinale ; T : étude transversale

ns : absence de différence significative par rapport à la population de référence

* : p < 0,05

a : résultat de la comparaison statistique par rapport à la population ou aux valeurs de référence employées,

b : Relation tabagisme-effet. T + : relation tabac-effet démontrée ; T - : relation tabac-effet non retrouvée ; T ? : impossibilité de conclure avec les données présentées,

c : Relation exposition-effet. E + : relation exposition-effet démontrée ; E - : relation exposition-effet non retrouvée ; E ? : impossibilité de conclure,

d : résultat présenté pour les hommes,

e : résultat présenté pour les ouvriers de production

Tableau 4-8 Fibres de substitution à l'amiante et maladies respiratoires chroniques non spécifiques : fonction respiratoire

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Paramètres fonctionnels : % théorique (p ^a)						Interprétation - Commentaires	
						CPT	CV	VEMS	DEM 25-75	KCO	relation tabagisme/ effet		relation exposition/ effet
Laine de verre	Hill <i>et al.</i> (1973)	T	UK	70	Production (1)		(*)	(ns)					Valeurs plus élevées chez les témoins Effectif insuffisant
	Maggioni <i>et al.</i> (1980)	T	Ital.	147	Production (1)		91 %	95 %				E -	
	Hill <i>et al.</i> (1984)	T	UK	340	Production (1)	ns	*	*		ns	T +	E -	
	Moulin <i>et al.</i> (1987)	T	F	524	Production (2)						T +	E -	
	Kilburn et Warshaw (1991)	T	USA	175	Production (1)	114,2 %	94,8 %	91,3 %	80,7 %		T +	?	Amiante : facteur de confusion chez 78 %
	Kilburn <i>et al.</i> (1992)	T	USA	284	Utilisation (1)	109,1 %	92,8 %	90,3 %	85,5 %		?	?	Rôle des co-expositions ? (fumées de soudure, etc.)
	Hunting et Welch (1993)	T	USA	333	Utilisation (19)			ns	ns		T +	E -	Relation exposition-trouble obstructif pour l'exposition à l'amiante chez les non-fumeurs et fumeurs à moins de 30 PA

Tableau 4-8 (suite)

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Paramètres fonctionnels : % théorique (p ^a)						Interprétation - Commentaires	
						CPT	CV	VEMS	DEM 25-75	KCO	relation tabagisme/ effet		relation exposition/ effet
Laine de roche	Malmberg <i>et al.</i> (1984)	T	Finl.	21	Production (1)	ns	ns	ns	ns		?	?	Effectif insuffisant
	Skuric et Stahuljak-Beritic	L	Youg.	162	Production (3)		*	*			?	E -	Rôle d'expositions antérieures ? Informations insuffisamment détaillées
Laine de verre, de roche, de laitier	Weill <i>et al.</i> (1983)	T	USA	836	Production (7)	> 108 %	> 106 %	> 98 %	> 75 %	> 100 %	T +	E -	Probable « healthy worker effect »
	Hughes <i>et al.</i> (1993)	T	USA	1 444	Production (7)		103 % (ns)	101,1 % (ns)	78 % (ns)		T +	E -	
	Clausen <i>et al.</i> (1993)	L	DK	340	Utilisation (n)		ns	*			T + ?	E + ?	Amiante = facteur de confusion chez 67 %
	Brown <i>et al.</i> (1996)	T	Austr.	687	Production (8)	ns	*	*			?	E -	Effet uniquement chez les hommes, dans deux usines Biais de sélection ?
Céramiques	Trethowan <i>et al.</i> (1995)	T	Europe (UK, F, All.)	628	Production (7)		110,6 %	104,6 %	84,1 %		T +	E + ?	Relation exposition-effet chez les fumeurs uniquement

Tableau 4-8 (suite)

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Paramètres fonctionnels : % théorique (p ^a)						Interprétation - Commentaires
						CPT	CV	VEMS	DEM 25-75	KCO	relation tabagisme/ effet	
Wollastonite	Huuskonen <i>et al.</i> (1983)	T	Finl.	46	Extraction (1)	98,6 %	107,5 %	108 %		T ?	E ?	
	Hanke <i>et al.</i> (1984)	L	USA	108	Extraction (1)					T +	E +	Exposition à d'autres aérocontaminants Relation dose-effet pour l'altération du VEMS, du VEMS/CVF et du débit de pointe, après ajustement sur l'âge, la taille et le tabagisme
	Koskinen <i>et al.</i> (1997)	T	Finl.	49	Extraction (1)					T ?	E -	
Cellulose	Thoren <i>et al.</i> (1989)	T	Suède	287	Utilisation (1)	ns	ns			T +	E -	Exposition à la poussière < 8,2 mg/m ³ (en général < 3 mg/m ³)
	Gaertner <i>et al.</i> (1992)	T	F	273	Utilisation (1)		*	ns	ns	T +	E ?	

CPT : capacité pulmonaire totale ; CV : capacité vitale ; VEMS : volume expiratoire maximum seconde ; DEM : 25-75 débit expiratoire maximum ; KCO coefficient de diffusion pour le CO.

La signification des abréviations des paramètres fonctionnels est développée dans le glossaire à la fin du chapitre.

Note : certaines valeurs ont été recalculées à partir des valeurs de la publication originale.

ns : absence de différence significative ; * : p < 0,05

L : étude longitudinale ; T : étude transversale

a : résultat de la comparaison statistique par rapport à la population ou aux valeurs de référence employées,

b : Relation tabagisme-effet. T + : relation tabac-effet démontrée ; T - : relation tabac-effet non retrouvée ; T ? : impossibilité de conclure avec les données présentées,

c : Relation exposition-effet. E + : relation exposition-effet démontrée ; E - : relation exposition-effet non retrouvée ; E ? : impossibilité de conclure

dans une seule des usines. Il a été observé un effet du tabagisme sur l'altération des paramètres fonctionnels (CVF, VEMS, DEM25-75, KCO). Par contre, la comparaison de différents groupes d'exposition et une étude cas-témoins dans cette cohorte (comparant les 25 % des individus ayant les paramètres fonctionnels les plus altérés, aux autres individus) n'ont apporté aucun argument en faveur d'un effet de l'exposition aux fibres minérales synthétiques sur la détérioration de ces paramètres.

Laine de verre, roche ou laitier

Dans l'étude de Weill *et al.* (1983) concernant 1 028 ouvriers de sept usines de production de laine de verre, roche ou laitier, des informations sur les symptômes respiratoires ont été obtenues chez 912 sujets. Des symptômes du tractus respiratoire inférieur (toux, expectoration, sifflements, accès dyspnéiques paroxystiques, dyspnée d'effort) ont été rapportés par 38 % des sujets, des symptômes ORL (sinusiens, écoulement nasal postérieur) chez 40 %. Des signes de bronchite chronique ont été mentionnés chez 9 % des sujets, dyspnée d'effort chez 36 %, dyspnée pour des effort minimales chez 5 %, accès paroxystiques avec sifflements chez 7 %, sifflements isolés chez 20 %, et asthme depuis l'embauche chez 3 %. La plupart des symptômes étaient significativement liés au tabagisme (symptômes du tractus respiratoire inférieur, bronchite chronique, dyspnée, sifflements). Chez les fumeurs actuels, il a été retrouvé une prévalence plus importante de symptômes du tractus respiratoire inférieur et de sifflements en fonction de l'exposition antérieure à des aérocontaminants, relation non retrouvée chez les non-fumeurs et ex-fumeurs. Chez les fumeurs actuels, des différences inter-usines ont été observées pour la fréquence des différents symptômes, persistant après ajustement sur le tabagisme cumulé et l'exposition antérieure à des aérocontaminants. Il existait des fréquences plus élevées de symptômes des voies respiratoires inférieures, de sifflements et d'accès dyspnéiques paroxystiques avec sifflements chez les ouvriers de production de laines de roche-laitier que chez les ouvriers de production des autres usines. Toutefois, il n'existait aucune relation dose-réponse de ces symptômes avec les indices quantitatifs de mesure d'exposition. Les paramètres fonctionnels respiratoires évalués (CPT, CV, VEMS, DEM25-75, DLCO, KCO) étaient en règle générale élevés, avec des différences significatives en fonction des groupes de tabagisme (altérations significatives des paramètres chez les fumeurs et ex-fumeurs), avec relation dose-effet. Les paramètres spirométriques étaient diminués chez les individus symptomatiques par rapport aux non symptomatiques ($p < 0,001$), après ajustement sur l'âge, la taille, l'ethnie et le tabagisme. Il existait une tendance significative à l'altération du VEMS, du DEM25-75, du VEMS/CVF et de la DLCO en fonction des classes de profusion de petites opacités radiologiques croissantes. L'observation d'une augmentation du VEMS, du DEM25-75 et du VEMS/CVF en fonction de la durée d'emploi et de la durée d'exposition à des concentrations plus élevées que la classe minimale d'exposition suggère un

effet travailleur sain dans cette étude. Globalement, l'ensemble des données recueillies sur les symptômes respiratoires et les paramètres fonctionnels n'est pas en faveur d'un effet de l'exposition aux fibres dans la survenue d'anomalies, en particulier du fait de l'absence de relation cohérente avec les paramètres d'exposition. Cette conclusion doit cependant être tempérée du fait des faibles niveaux d'exposition rencontrés dans ces usines, et du probable effet travailleur sain.

Moulin *et al.* (1988) ont conduit une autre enquête de morbidité respiratoire à partir d'informations recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé chez 2 024 travailleurs de sexe masculin, employés depuis au moins 1 an à la date de l'étude, dans cinq établissements français de production de laine de verre (3 usines) et laine de roche (2 usines). Il existait des différences importantes dans la taille des usines, l'âge moyen et la durée d'emploi des ouvriers dans ces usines :

- Usine A : laine de verre, n = 1041, âge moyen de 41 ans et durée moyenne d'emploi de 14 ans.
- Usine B : laine de verre, n = 535, âge moyen de 40 ans et durée moyenne d'emploi de 8 ans.
- Usine C : laine de verre, n = 263, âge moyen de 35 ans et durée moyenne d'emploi de 6 ans.
- Usine D : laine de roche, n = 118, âge moyen de 32 ans et durée moyenne d'emploi de 3 ans.
- Usine E : laine de roche, n = 67, âge moyen de 32 ans et durée moyenne d'emploi de 3 ans.

Les symptômes respiratoires ont été notés à des fréquences très variables suivant les usines. La compilation des informations fournies dans la publication permet d'établir les fréquences suivantes pour l'ensemble des salariés : toux, 16,2 % ; expectoration, 7,5 % ; dyspnée, 9,9 % ; asthme apparu après l'embauche, 1,7 % ; symptômes des fosses nasales et des sinus apparus après l'embauche, 7,3 % ; symptômes pharyngo-laryngés apparus après l'embauche, 5,5 %. La toux, l'expectoration et la dyspnée étaient significativement liées à l'âge et au tabagisme dans les différentes usines. Il a été observé une association significative de la toux et de l'expectoration avec l'exposition aux fibres minérales synthétiques après ajustement sur l'âge et le tabagisme dans l'usine A (comportant l'effectif le plus important et les salariés ayant l'ancienneté moyenne la plus longue), sans relation durée d'exposition-effet. Dans cette même usine, il existait un accroissement de la fréquence des symptômes des fosses nasales et des sinus (sinusite, obstruction nasale, épistaxis) apparus depuis l'embauche, en fonction de la durée d'exposition aux fibres minérales ($p = 0,002$). Une augmentation significative (odds-ratio = 5,8, $p = 0,001$) de la fréquence des symptômes pharyngo-laryngés après l'embauche a également été notée en liaison avec l'exposition aux résines (phénol-formaldéhyde, urée-formaldéhyde) dans l'usine A, ainsi qu'une augmentation non significative (odds-ratio = 3,4, $p = 0,08$) dans les autres usines.

Les auteurs restent prudents dans l'interprétation des résultats de leur étude. Les différences inter-usines importantes observées dans la fréquence des symptômes rapportés s'expliquent peut-être par l'intervention d'enquêteurs différents. Néanmoins, les résultats présentés posent la question d'un effet de l'exposition aux fibres dans la survenue de symptômes respiratoires dans l'usine dont les salariés ont les durées d'emploi les plus longues. Les niveaux d'exposition aux fibres minérales sont en règle générale inférieurs à 0,2 f/ml dans cette usine. L'imprécision sur la date de survenue de certains des symptômes par rapport au début de l'emploi ne permet pas de relier tous ces symptômes respiratoires à l'exposition aux fibres minérales synthétiques de façon causale. La responsabilité des expositions à d'autres polluants (résines) semble associée à la survenue de symptômes ORL de façon plus reproductible.

D'autres études ont évalué les symptômes respiratoires et/ou le retentissement fonctionnel de l'exposition aux fibres minérales de substitution à l'amiante dans des secteurs industriels mettant en œuvre des laines minérales d'isolation (verre et/ou roche et/ou laitier) (Engholm & von Schmalensee 1983 ; Sixt *et al.* 1983 ; Ernst *et al.* 1987 ; Kilburn *et al.* 1992 ; Clausen *et al.* 1993). Un écueil majeur dans l'interprétation de ces études est représenté par l'exposition antérieure ou concomitante à l'amiante ou à d'autres aérocontaminants ayant un retentissement respiratoire chez une fraction importante des populations étudiées. De ce fait, si la relation des symptômes respiratoires et/ou des altérations fonctionnelles avec le tabagisme est clairement retrouvée dans ces études, le lien avec l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante n'est pas retrouvé (Ernst *et al.* 1987) ou reste difficile à interpréter (Engholm & von Schmalensee 1983 ; Kilburn *et al.* 1992 ; Clausen *et al.* 1993).

Dans l'étude de Hughes *et al.* (1993), il n'existait pas de différence significative pour la fréquence des symptômes respiratoires entre les 1 030 ouvriers de sexe masculin employés dans l'une des sept usines de production de laines minérales (laine de verre, laine de roche ou laine de laitier), et les 386 témoins : la fréquence de la bronchite chronique, de la toux, de la dyspnée et de l'asthme dans ces deux groupes étaient de 6 et 5 %, 13 et 11 %, 5 et 3 %, 5 et 3 %, respectivement. Ces symptômes étaient liés significativement au tabagisme et à l'âge. Il existait des variations de fréquence des symptômes suivant l'usine considérée, mais sans lien avec les paramètres d'exposition après ajustement sur le tabagisme et prise en compte des antécédents d'asthme avant l'embauche, sauf dans une usine de production de laine de verre. Toutefois, il paraît improbable de relier la fréquence élevée de symptômes respiratoires à l'exposition aux fibres minérales dans cet établissement, sous réserve de la validité des données métrologiques. En effet, cette usine était celle où les plus faibles niveaux d'exposition aux fibres ont été enregistrés. L'évaluation des paramètres fonctionnels respiratoires (CVF, VEMS/CVF, DEM25-75) dans les deux populations d'ouvriers de production et de témoins n'a pas non plus retrouvé de différence significative (valeurs moyennes de VEMS de 101,1 % et 103,1 % de la valeur théorique, CVF à 103 % et 104 %, VEMS/CVF à

95 % et 96 %, DEM25-75 à 78 % et 81 % chez les ouvriers de production de laines minérales et les témoins, respectivement). Il existait des différences significatives pour les valeurs des paramètres fonctionnels inter-usines (valeurs les plus élevées dans l'usine produisant les fibres de verre très fines, et les plus basses dans les deux usines produisant les fibres de verre ordinaires). Alors qu'un lien significatif de ces paramètres a été observé avec le tabagisme, un tel lien n'existait pas avec les indicateurs d'exposition aux fibres.

Brown *et al.* (1996) ont rapporté les résultats préliminaires concernant la morbidité respiratoire de 687 employés de huit sites de production de laine de verre ou laine de roche en Australie (travailleurs actuels des six usines en exploitation, et travailleurs licenciés de deux usines récemment fermées), représentant 85 % des éligibles. Des informations exploitables ont été obtenues chez 671 employés : 533 ouvriers de production de laine minérale (514 hommes, 19 femmes ; âge moyen de 38,1 ans ; 60,6 % de fumeurs et ex-fumeurs) et 138 employés de bureau non exposés (87 hommes, 51 femmes ; âge moyen de 37,8 ans ; 60,8 % de fumeurs et ex-fumeurs). Les paramètres de santé respiratoire (symptômes respiratoires recueillis par questionnaire, prick-tests aux pneumallergènes courants, spirométrie et test d'hyperréactivité bronchique à l'histamine) ont été recueillis dans ces deux groupes et comparés aux résultats de deux bilans de santé effectués dans des échantillons de la population générale australienne à la même période. Il n'existait pas de différence significative pour la prévalence de l'asthme et des symptômes respiratoires (sifflements, accès de dyspnée, toux chronique, prise d'un traitement pour asthme) entre les ouvriers de production et les employés de bureau. La prévalence de l'asthme et de l'atopie était significativement plus basse chez les ouvriers de production de fibres minérales que dans les deux échantillons de population générale australienne. Il existait un lien significatif entre la classe de tabagisme et les symptômes respiratoires chez les employés des usines (ouvriers de production et employés de bureau).

S'il n'existait aucune différence du VEMS ou de la CVF entre les ouvrières de production de fibres minérales et les employées de bureau, une altération significative du VEMS et de la CVF a été montrée dans le groupe des sujets de sexe masculin exposés en production, après ajustement sur l'âge, la taille, le tabagisme actuel et l'existence de symptômes évoquant un asthme actuel. De plus, les ouvriers ayant plus de 15 ans d'ancienneté en unité de production avaient une altération plus marquée de leurs paramètres fonctionnels que ceux employés moins de 15 ans. Toutefois, ce dernier constat disparaissait après exclusion des ouvriers provenant des deux usines dont le taux de participation était le plus faible (respectivement 76 % et 39 %). L'absence d'informations sur l'exposition des travailleurs (durée, intensité d'exposition aux fibres, autres expositions antérieures) rend difficile l'évaluation de l'effet propre de l'exposition aux fibres minérales sur la morbidité respiratoire dans cette étude.

Filaments continus de verre

Il n'existe pas de données publiées permettant l'évaluation de la morbidité par MRNM chez les sujets exposés aux fibres de filament continu de verre.

Fibres de céramique

Chez 628 ouvriers d'établissements européens de production de fibres céramiques réfractaires, Trethowan *et al.* (1995) ont étudié la prévalence de symptômes respiratoires et les paramètres fonctionnels respiratoires (CVF, VEMS, DEM25-75) en fonction de l'exposition cumulée aux fibres et du tabagisme. Ils ont rapporté des prévalences significativement croissantes de toux sèche, bronchite chronique, sifflements respiratoires et dyspnée en fonction de classes de tabagisme croissantes. Les symptômes rapportés étaient par ordre de fréquence décroissant l'obstruction nasale (55 % des sujets), l'irritation oculaire (41 %), l'irritation cutanée (36 %), des sifflements (18 %), une toux sèche (13 %), une bronchite chronique (12 %). L'analyse de la fréquence des symptômes en fonction de l'exposition cumulée aux fibres a été réalisée par régression logistique multiple afin de tenir compte du tabagisme, de l'âge et du sexe. Il a été montré que les odds-ratios augmentent significativement en fonction de l'exposition cumulée pour les sifflements, la dyspnée, l'irritation oculaire et cutanée, mais pas pour les autres symptômes.

Sur le plan fonctionnel, la CVF a été mesurée à 110,6 % de la théorique sur l'ensemble du groupe, le VEMS à 104,6 % et le DEM25-75 à 84,1 %. Il existait une tendance décroissante significative des valeurs de VEMS et DEM25-75 en fonction des classes croissantes de tabagisme, ainsi qu'avec les classes croissantes d'expositions cumulées aux fibres. Ainsi, le VEMS était de 106,5 % de la théorique chez les moins exposés et de 102,1 % chez les plus exposés, le DEM 25-75 de 89 % et de 74,4 %. La prise en compte du tabagisme, de l'âge, du sexe, de la taille, de l'exposition aux fibres céramiques et à l'amiante par régression linéaire multiple a permis de conclure à un effet délétère significatif de l'exposition aux fibres sur le VEMS chez les fumeurs actuels. Il n'existait pas de modification significative des paramètres chez les non-fumeurs. Les auteurs ont calculé que l'effet de l'exposition aux fibres sur la détérioration des paramètres fonctionnels était du même ordre de grandeur que celui de l'âge (environ 30 ml/an) chez les fumeurs et ex-fumeurs.

Dans une publication complémentaire (Burge *et al.* 1995), la même équipe a analysé le rôle respectif de l'exposition cumulée aux fibres céramiques respirables et à la poussière (fraction thoracique) par ajustement sur chacune des variables. Ceci a permis de montrer que le seul symptôme qui était lié à l'exposition actuelle aux fibres après ajustement sur l'exposition aux poussières était l'irritation cutanée. Il persistait un effet de l'exposition cumulée aux fibres respirables sur l'altération du VEMS chez les fumeurs, tandis qu'il n'était plus détecté d'effet de l'exposition aux poussières sur la CVF, le VEMS ou le

DEM25-75 dans aucune des catégories de tabagisme après ajustement sur l'exposition cumulée aux fibres respirables.

En dépit d'expositions cumulées faibles, cette étude apporte des arguments en faveur d'un effet promoteur de l'exposition aux fibres céramiques par rapport au tabac sur l'obstruction des voies aériennes chez les fumeurs et ex-fumeurs. Cette observation nécessite cependant confirmation sur un suivi longitudinal de cette cohorte.

Wollastonite

Huuskonen *et al.* (1983) ont rapporté la fréquence des symptômes respiratoires et les paramètres fonctionnels respiratoires (CV, VEMS, DEM25-75, DLCO, volume de fermeture) de 46 ouvriers employés au moins 10 ans dans une carrière de wollastonite en Finlande. Des symptômes de bronchite chronique ont été identifiés chez 11 sujets (23,9 % ; 8 fumeurs ou ex-fumeurs, 3 non-fumeurs) et une dyspnée d'effort était présente chez 10 (22 %). Il est rapporté une possible atteinte des petites voies aériennes chez 9 sujets (3 non-fumeurs, 3 ex-fumeurs, 3 fumeurs) sur 46 (20 %) dont 3 étaient porteurs d'une bronchite chronique. Toutefois, les valeurs moyennes par rapport aux valeurs théoriques (recalculées à partir de la publication originale) pour la CV, le VEMS, le DEM25-75 et la DLCO étaient, respectivement, de 98,6 %, 107,5 %, 108 % et 106,3 % chez ces ouvriers.

Au cours de la réévaluation effectuée par Koskinen *et al.* (1997) sur 49 sujets de la même cohorte d'ouvriers de la carrière de wollastonite finlandaise (40 hommes de l'étude précédente et 9 femmes), des symptômes de bronchite chronique étaient présents chez 28,6 % des sujets (30 % chez les hommes), sans lien avec la durée d'exposition aux fibres de wollastonite après ajustement sur le tabac. L'évaluation de la fonction respiratoire n'a pas montré de corrélation des paramètres fonctionnels (CVF, VEMS, DEM25, DEM50, DEM25-75, KCO) avec la durée d'exposition aux fibres de wollastonite, ni avec la latence depuis le début de l'exposition, la durée d'exposition à l'amiante ou aux fibres minérales synthétiques. Cependant, la taille très petite de cette cohorte rend difficile l'interprétation de cette étude négative (manque de puissance).

Hanke *et al.* (1984), au cours de leur étude chez 108 ouvriers d'une exploitation de wollastonite aux États-Unis et 86 témoins, ont rapporté que les symptômes respiratoires (toux, expectoration, bronchite chronique) étaient significativement liés au tabagisme mais pas à l'exposition aux poussières. L'analyse de la fonction respiratoire (CV, VEMS, VEMS/CVF, débit de pointe) a montré une diminution significative du VEMS, du rapport VEMS/CVF et du débit de pointe avec la durée d'exposition aux poussières. Le VEMS diminuait en moyenne de 49 ml/an chez les non-fumeurs et de 75 ml/an chez les fumeurs.

Le seul paramètre dont la chute était significativement associée à l'exposition cumulée aux poussières lors du suivi longitudinal de 1976 à 1982 chez les ouvriers de l'exploitation de wollastonite était le débit de pointe. Par contre, il n'était pas observé d'effet de ce type sur le VEMS, la CVF ou le rapport VEMS/CVF. La population témoin n'a pas été évaluée au cours de ce suivi longitudinal. Ces observations rendent discutable l'existence d'un authentique retentissement obstructif de l'exposition aux fibres de wollastonite dans cette étude, hypothèse que semblent défendre les auteurs.

Fibres de cellulose

Un nombre limité d'études concerne les utilisateurs de matériaux contenant des fibres de cellulose avec exposition à un aérosol comportant une proportion variable de fibres de cellulose.

Thoren *et al.* (1989) ont rapporté les résultats d'une étude transversale, effectuée dans un établissement suédois de production de papier hygiénique (287 salariés exposés, d'âge moyen 42,5 ans ; 79 témoins, d'âge moyen 41,1 ans). Les niveaux d'exposition aux poussières étaient en règle générale inférieurs à 3 mg/m³ de poussières totales. Il existait une proportion importante de fibres de cellulose dans l'aérosol, mais également des particules inorganiques (kaolinite, wollastonite, talc, autres silicates) (Sahle *et al.* 1990). Ils signalent qu'une fréquence significativement augmentée de symptômes respiratoires existait chez les ouvriers exposés aux poussières par rapport aux témoins : irritation de la gorge (42,8 % vs 3,8 %), croûtes nasales (58,2 % vs 5 %), toux avec expectoration (36,2 % vs 16,4 %), bronchite chronique (20,2 % vs 5 %), asthme (4,9 % vs 0 %). Il n'existait, par contre, pas d'effet significatif de l'exposition aux poussières sur la détérioration de la CVF ou du VEMS.

Une étude transversale analogue a été menée en France (Gaertner *et al.* 1992) chez 273 ouvriers exposés aux poussières papetières (âge moyen : 37,2 ans, durée d'exposition moyenne : 11,8 ans) et 76 témoins (âge moyen : 40,8 ans). Les niveaux d'exposition aux poussières totales étaient en règle générale inférieurs à 5 mg/m³ au moment de l'étude, mais il est fait mention de concentrations pouvant atteindre 28,8 mg/m³ dans le passé. Il existe une augmentation de fréquence de signes ORL (sécheresse nasale) avec le degré d'exposition aux poussières, cette fréquence étant de 6,6 %, 7,9 %, 10,4 % et 11,7 % chez les témoins et les groupes d'exposition faible, moyenne et forte, respectivement. La durée d'exposition est significativement associée à l'altération de la CV mais est sans influence significative sur le VEMS ou le DEM25-75. Il existe, comme c'était attendu, une augmentation de la prévalence de la bronchite chronique et une altération du VEMS et du DEM25-75 avec le tabagisme.

Il ressort de ces deux études transversales une fréquence accrue de symptômes ORL associés de façon significative à l'exposition aux poussières dont la

majorité sont probablement constituées de fibres de cellulose, mais il n'est pas démontré d'altérations fonctionnelles respiratoires en liaison avec les niveaux d'exposition rencontrés dans ces établissements. Une évaluation longitudinale permettrait de s'affranchir d'un éventuel « effet travailleur sain ».

Conclusion

L'évaluation du rôle des fibres de substitution à l'amiante dans la survenue de maladies respiratoires chroniques, non spécifiques, non malignes, s'avère extrêmement difficile pour plusieurs raisons, différentes en fonction du type d'étude considéré.

- Les études de mortalité, basées sur les données mentionnées sur les certificats de décès, sont peu adaptées à l'évaluation de ce type de maladies, essentiellement parce que d'éventuelles affections réellement causées par les fibres, mais de sévérité modérée, ne vont pas être mentionnées sur ces certificats, pouvant conduire à sous-estimer leur fréquence. Cependant, dans les principales cohortes de l'industrie de production de laine de verre, de roche ou de laitier, les SMR pour les MRNM sont dans l'ensemble supérieurs à 100 (ce qui n'est pas le cas dans l'industrie de production de filaments continus de verre), même si cet excès est non significatif. Il existe toutefois un manque de puissance statistique de ces études.

- Les études de morbidité reposent sur l'évaluation de la fréquence des différents symptômes à partir de questionnaires médicaux ou sur l'évaluation de paramètres fonctionnels respiratoires (par rapport à des valeurs prédites). Les principales limites de ce type d'étude, qui peuvent gêner l'interprétation des maladies respiratoires non spécifiques observées, sont :

- le caractère transversal de la plupart des études, qui peut avoir des conséquences importantes dans ce type d'étude : présence d'un éventuel « effet travailleur en bonne santé » qui va biaiser les résultats vers l'absence d'effet ; nécessité de vérification de la cohérence biologique de l'association exposition-symptômes, qui impose de s'assurer que la date d'apparition des symptômes est postérieure à la date de début d'exposition ; difficulté de distinguer l'effet de la durée d'exposition ou de l'exposition cumulée aux fibres de l'effet de l'âge dont on sait qu'il est associé de façon significative à une augmentation des symptômes respiratoires ; difficulté d'évaluation des relations dose cumulée-effet pour des manifestations dont certaines peuvent survenir à court terme (symptômes irritatifs ORL par exemple), avec une auto-éviction des individus les plus sensibles qui vont s'orienter vers des situations de plus faibles expositions ;

- le caractère global et non spécifique des paramètres fonctionnels respiratoires, et le caractère subjectif et non spécifique des symptômes, qui ne permettent généralement pas d'individualiser l'effet propre des fibres de substitution de l'amiante par rapport à d'autres nuisances respiratoires rencontrées en

milieu de travail ou dans l'environnement (en particulier tabagisme), notamment lorsqu'il n'existe pas de groupe témoin dans la même étude ;

– l'éventail large des valeurs considérées « normales » pour les paramètres fonctionnels respiratoires ou, plus exactement, des valeurs théoriques pour le sexe, l'âge et la taille (« prédites »), et l'absence des valeurs individuelles de départ contribuent à la difficulté de diagnostic des bronchopneumopathies chroniques obstructives débutantes.

Au total, il est impossible d'évaluer, à partir des études épidémiologiques publiées en 1997, l'existence d'un effet de l'exposition aux fibres de laine de verre, roche, laitier, ou fibres de cellulose dans la survenue de maladies respiratoires chroniques, non spécifiques, non malignes (pathologies ORL, bronchite chronique, altérations des paramètres fonctionnels respiratoires). Même si certaines études ont rapporté des fréquences élevées de symptômes ORL et/ou bronchiques, le nombre d'études informatives sur le risque lié à ces fibres (effectifs suffisants, présence de population de référence, séquence temporelle évaluée, prise en compte des facteurs de confusion) est limité, sans relation exposition-effet démontrée.

Les données publiées sur les fibres céramiques concernent une seule étude dans l'industrie de production et suggèrent un effet promoteur de l'exposition aux fibres céramiques par rapport au tabac dans la survenue d'une obstruction des voies aériennes. Il est tout à fait plausible d'observer un effet de l'exposition aux fibres différent chez les fumeurs et les non-fumeurs (en cas de synergie d'effet entre fibres et tabagisme pour le risque de survenue d'atteinte des voies aériennes, par exemple).

Une seule étude dans l'industrie extractive de la wollastonite, portant sur de faibles effectifs, a conclu à un effet significatif de l'exposition aux poussières dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires, mais il existait probablement une co-exposition à d'autres poussières.

Il n'existe pas de données publiées à ce jour permettant d'évaluer l'effet de l'exposition aux fibres de filament continu de verre, fibres de para-aramide ou fibres de polyvinylalcool dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires ou de symptômes respiratoires.

Biométrie

L'exposition aux fibres d'amiante est parfois évaluée par la mesure quantitative de la rétention de ces particules dans le poumon (chirurgie, autopsie) ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Des valeurs seuils, témoignant d'une rétention supérieure à celle observée dans la population générale, ont été établies dans divers laboratoires pour les fibres d'amiante : elles sont de l'ordre de 1 000 corps asbestosiques/g de poumon sec ou 1 corps

asbestosique/ml de liquide de lavage broncho-alvéolaire en microscopie optique (De Vuyst *et al.* 1998). En microscopie électronique, une valeur de rétention pulmonaire de fibres d'amphiboles supérieure à 10^6 fibres/g est considérée comme élevée (De Vuyst *et al.* 1998).

Plusieurs études ont appliqué ces méthodes, notamment l'analyse en microscopie électronique analytique, à l'évaluation de la charge en fibres de substitution à l'amiante.

Études publiées

L'étude de McDonald *et al.* (1990) concerne l'analyse de tissu pulmonaire de 112 cas d'autopsie chez des ouvriers de production de fibres minérales synthétiques de la cohorte américaine, comparés à 112 témoins recrutés dans les mêmes hôpitaux. Les cas sont des sujets (âge moyen de 60 ans) exposés aux laines de verre ($n = 101$), roche et laitier ($n = 11$), avec une exposition débutant en moyenne en 1948 et se terminant en moyenne en 1960, une durée moyenne d'exposition de 11 ans, et un délai moyen entre la fin de l'exposition et le décès de 12 ans. Les résultats sont les suivants :

- des fibres minérales synthétiques sont retrouvées chez 29/112 cas exposés (25 %) et chez 28/112 témoins (26 %) ;
- des concentrations supérieures à 200 000 f/g de tissu sec sont trouvées chez 17/112 cas (15,2 %) et 8/112 témoins (7,1 %) ($p < 0,1$) ;
- il existe des modifications de structure de ces fibres de substitution à l'amiante ;
- des fibres d'amiante sont identifiées dans les tissus et, notamment, des concentrations dépassant 10^6 f/g de tissu sec chez 10 sujets exposés contre 2 témoins ($p < 0,05$). Des concentrations en amosite supérieures à 10^6 f/g de tissu sec sont détectées chez 5 sujets exposés (dont 4 ont travaillé dans la même usine de production de laine de roche/laitier) et 1 témoin.

Les résultats témoignent donc d'une absence de fibres de substitution à l'amiante dans le tissu pulmonaire des sujets exposés à des laines de verre, de roche ou de laitier dans la majorité (75 %) des cas. En dehors d'éventuels biais méthodologiques liés à l'altération possible des fibres de substitution dans les fixateurs (formaldéhyde) utilisés pour la conservation des échantillons (Law *et al.* 1991), il faut remarquer que le délai moyen écoulé entre la fin de l'exposition et le prélèvement des échantillons pulmonaires (12 ans) ne permet pas de tirer de conclusion quant à la biopersistance des FSA à court ou moyen terme (inférieur à 10 ans) chez l'homme.

De plus, la faible proportion de cas exposés aux laines de roche ou de laitier (9,8 % des sujets étudiés, 11 sujets au total) repris dans cette étude n'est pas suffisante pour déceler d'éventuelles différences de biopersistance entre ces fibres et les fibres de laine de verre.

On démontre par ailleurs la réalité du facteur de confusion « amiante » dans l'interprétation des études portant sur des ouvriers de production de FMA. En effet, l'amiante est identifiée dans le parenchyme pulmonaire chez 62,5 % des ouvriers de production (contre 56,2 % des témoins), avec des niveaux de rétention élevés plus fréquents chez ces ouvriers de production. Cette observation souligne les réserves émises dans l'interprétation causale des anomalies radiologiques de certaines études (voir début de ce chapitre).

Deux autres publications (Sébastien *et al.* 1994 ; Roggli 1994) concernent des sujets exposés aux fibres céramiques. Des liquides de lavage broncho-alvéolaire ont été analysés chez 7 ouvriers volontaires sains exposés aux fibres céramiques réfractaires (expositions de 10 à 21 ans, sujets toujours exposés au moment du lavage alvéolaire) (Sébastien *et al.* 1994). Des fibres céramiques réfractaires ont été retrouvées à des concentrations allant de 63 à 764 fibres de longueur supérieure à 5 µm par ml. Roggli (1994) a étudié le tissu pulmonaire de 3 ouvriers exposés aux fibres céramiques réfractaires et retrouvé des fibres, dont certaines ont formé des corps ferrugineux (fibres recouvertes de feroprotéines endogènes). Les deux auteurs décrivent des fibres ayant subi des modifications de leur composition chimique et des altérations morphologiques : dépôt d'un manchon ferrugineux et perte d'aluminium pour Sébastien *et al.* (1994), aspect granuleux ou « mité » et perte de silicium pour Roggli (1994). Aucun des deux ne mentionne si une recherche de fibres d'amiante a été réalisée, ce qui serait particulièrement pertinent dans le cas de Roggli (1994) (1 sujet est porteur de plaques pleurales).

De façon globale, lorsqu'on consulte par ailleurs l'abondante littérature concernant les analyses minéralogiques réalisées chez les sujets exposés à l'amiante et des témoins, la présence de FSA n'est que très rarement rapportée (Gibbs & Wagner 1988).

Au cours de l'étude de Koskinen *et al.* (1997), un lavage broncho-alvéolaire a pu être effectué chez 4 ouvriers d'une carrière de wollastonite en Finlande, qui présentaient des petites opacités radiologiques avec profusion $\geq 1/0$ et/ou des plaques pleurales sur la radiographie standard (pathologie parenchymateuse infirmée par la tomодensitométrie haute résolution, plaques pleurales confirmées pour 3 sujets). De plus, deux échantillons de tissu pulmonaire ont pu être analysés (prélèvements autopsiques). Aucune fibre de wollastonite n'a été identifiée dans aucun des échantillons (deux des sujets étaient encore en activité au moment de la réalisation du lavage broncho-alvéolaire), tandis que des fibres d'amiante (crocidolite, anthophyllite ou chrysotile, à des concentrations 27 à 108 f/ml dans les liquides de lavage broncho-alvéolaires ; trémolite, anthophyllite ou crocidolite à des concentrations de $0,05 \times 10^6$ à $0,6 \times 10^6$ f/g de tissu sec dans les échantillons pulmonaires) ont été identifiées, de même que des corps asbestosiques chez certains sujets. Ces données semblent indiquer que les fibres de wollastonite ne s'accumulent pas dans le poumon humain, mais le nombre très restreint de sujets étudiés empêche toute conclusion définitive.

Conclusion

Les études publiées concernant la biométrie des fibres de substitution à l'amiante dans le poumon humain sont rares. Elles permettent toutefois de retenir les éléments suivants :

- La rétention des fibres de laines de verre, roche et laitier semble faible dans le poumon (distal) humain. Ceci peut être dû à plusieurs phénomènes éventuellement associés : une fraction importante des fibres de substitution de l'amiante de l'aérosol des sites de production peut être non respirable, ou déposée majoritairement dans l'arbre bronchique ; les niveaux d'exposition ont dans l'ensemble été plus faibles que pour les fibres d'amiante ; une plus grande solubilité (biopersistance faible) ; une influence des techniques utilisées (conservation des échantillons dans du formaldéhyde...) sur les résultats des comptages.
- Les fibres subissent des modifications chimiques et morphologiques, suggestives d'une dissolution dans le tissu pulmonaire. La formation de corps ferrugineux (pseudo-corps asbestosiques) est rapportée pour les fibres céramiques réfractaires. La formation de ces corps ferrugineux implique un séjour suffisamment prolongé dans le tissu pulmonaire (dépôt de ferroprotéines en quelques mois) et une réaction biologique avec les macrophages. Ceci implique une attention toute particulière lors de l'interprétation des résultats d'analyses de liquides de lavage broncho-alvéolaire ou de tissu pulmonaire en microscopie optique chez des sujets éventuellement exposés aux fibres céramiques, étant donné la similitude morphologique entre les corps asbestosiques et les corps ferrugineux sur fibres céramiques réfractaires.
- Il faut souligner que les résultats d'analyses minéralogiques du parenchyme pulmonaire reflètent la rétention plus ou moins importante des fibres respirables et biopersistantes dans le poumon profond. L'interprétation des données doit de ce fait intégrer les principes suivants qui ont été établis à partir des informations concernant l'amiante :
 - les pathologies pleurales bénignes (plaques pleurales, fibrose pleurale diffuse) et malignes (mésothéliomes) peuvent s'accompagner de charges pulmonaires d'amiante faibles (pathologies associées à des doses cumulées faibles et/ou liées à des concentrations locales du fait d'une translocation vers la plèvre) ;
 - alors que le risque de cancer bronchopulmonaire augmente avec la dose cumulée en cas d'exposition à l'amiante, ce phénomène n'est peut-être pas extrapolable à d'autres fibres, de diamètre plus important, moins biopersistantes mais se déposant dans l'arbre bronchique proximal. Quel que soit leur potentiel carcinogène, l'analyse du niveau de rétention de telles fibres dans le poumon profond ne permettra dès lors pas d'évaluer correctement la dose cumulée d'un individu donné.

- Les études biométriologiques paraissent utiles à poursuivre pour retracer les expositions à d'autres aérocontaminants solides, et principalement l'amiante.

Maladies associées à d'autres substances présentes au poste de travail

Outre l'amiante, d'autres substances que les fibres de substitution à l'amiante peuvent être présentes au poste de travail et comporter un risque de pathologie respiratoire : formaldéhyde, silice, talc, résines phénoliques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc.

La présence de nombreuses variétés et quantités de micro-organismes (moisissures) a été démontrée dans certaines entreprises de production de fibres de substitution à l'amiante. Les conditions idéales de pullulation fongique sont rassemblées : température élevée, fort taux d'humidité, présence de substrat (amidon). Dans de telles conditions, des pathologies interstitielles de type alvéolite allergique extrinsèque ont été rapportées (De Vuyst *et al.* 1992). Elles doivent donc être connues, et reconnues comme des maladies professionnelles, mais pas confondues avec des pneumoconioses dues aux fibres elles-mêmes.

De façon analogue, il a été rapporté la survenue d'un cas de syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes (RADS) après exposition accidentelle à un aérosol comportant des fibres céramiques réfractaires et un liant à base d'acide phosphorique au cours d'une opération de maintenance dans une entreprise métallurgique (Forrester 1996). Il est hautement vraisemblable que la pathologie est à rattacher à l'exposition aiguë à l'aérosol acide irritant et non aux fibres elles-mêmes.

L'exposition à des endotoxines a également été incriminée dans la survenue d'altérations de la fonction respiratoire chez des ouvriers de l'industrie de production de laines minérales. Ainsi, Milton *et al.* (1996) ont évalué des paramètres fonctionnels chez 37 ouvriers d'une usine de fabrication de laine de verre (automesure du débit de pointe, 5 mesures par jour durant au moins 6 jours de travail et 4 jours de repos ; spirométrie en début et fin de poste de travail, durant la semaine de travail et après au moins deux jours de repos). Ils ont rapporté que le délai écoulé depuis le début d'emploi dans les postes comportant les expositions les plus élevées aux endotoxines était associé aux variations les plus importantes du débit de pointe. Une exposition aux endotoxines supérieure à 4 ng/m^3 était associée à une altération des paramètres fonctionnels respiratoires. L'analyse conjointe de la relation des mêmes paramètres respiratoires avec l'exposition aux résines phénoliques et au formaldéhyde n'a pas retrouvé de telle association.

Conclusion

L'évaluation de l'effet de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante sur le risque de survenue de pathologies respiratoires non malignes s'appuie sur des études de morbidité effectuées, d'une part, dans le secteur de production de ces fibres de substitution et, d'autre part, dans des secteurs utilisant ces fibres de substitution. Les études de mortalité sont peu adaptées à la mise en évidence de ce type de pathologie, en particulier des formes peu sévères éventuellement induites par l'exposition à ce type de fibres ; elles risquent de ce fait de ne pas mettre en évidence un effet, même si celui-ci existe. Toutes les fibres de substitution à l'amiante n'ont pas fait l'objet d'études épidémiologiques (exemple : fibres de para-aramide, fibres de polyvinylalcool), et leur effet ne peut donc pas être évalué directement chez l'homme.

Les études effectuées dans *l'industrie de production* ont pour caractéristique majeure de concerner des individus dont l'exposition cumulée aux fibres de substitution est faible ou modérée ($< 5 \text{ f/ml} \times \text{années}$) : même si aucune relation dose-effet n'est retrouvée par les auteurs aux niveaux d'exposition cumulée analysés, ces études ne permettent pas de conclure à l'absence de risque de survenue de pneumoconiose de type fibrose pulmonaire ou de maladie respiratoire non spécifique (bronchopneumopathie chronique) lié à l'exposition à ce type de fibres à des doses cumulées plus élevées, éventuellement rencontrées dans d'autres secteurs industriels (industries utilisatrices). Si l'on admet que les FSA sont susceptibles d'induire des pathologies suivant des modalités analogues à celles décrites pour l'amiante, les études publiées permettent d'évaluer le risque de survenue de pathologies pleurales bénignes, sous réserve que des temps de latence suffisants ($> 15 \text{ ans}$) et des outils diagnostiques adéquats (confirmation tomodensitométrique des anomalies) soient employés.

Les études effectuées dans des *industries utilisatrices* de fibres de substitution à l'amiante comportent l'écueil majeur de concerner des populations dont une fraction importante a été, ou est, actuellement exposée à des fibres d'amiante. De plus, il existe un probable biais de sélection dans nombre de ces études (volontariat, taux de réponse, etc). L'interprétation étiologique des excès de symptômes respiratoires et/ou des anomalies radiologiques et/ou fonctionnelles respiratoires rapportés dans ce type d'étude est alors extrêmement difficile, surtout lorsqu'il n'existe pas de population de référence.

Les études sur la biométrie des fibres de substitution à l'amiante dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou le parenchyme pulmonaire ont pour intérêt essentiel de documenter la durabilité biologique de ces fibres dans le poumon humain et de la comparer à celle d'autres types de fibres (amiante en

particulier). L'absence de mise en évidence de biopersistance dans le parenchyme pulmonaire n'exclut pas la possibilité de survenue d'affections néoplasiques bronchiques proximales ou d'affections pleurales bénignes ou malignes, qui sont peut-être la conséquence de l'accumulation locale de fibres, mal évaluée par les techniques biométriologiques mises en œuvre.

Il est important de souligner les nombreuses incertitudes concernant l'évaluation effectuée à partir des publications disponibles en 1997 pour la plupart des affections respiratoires non malignes, potentiellement liées à l'exposition aux fibres de laine de verre, roche et laitier, fibres de wollastonite ou de cellulose (co-exposition à d'autres facteurs de risque, critiques méthodologiques, absence de reproductibilité, doses cumulées évaluées) et l'absence d'information permettant d'évaluer chez l'homme l'effet de l'exposition aux filaments continus de verre, aux fibres de para-aramides ou de polyvinylalcool.

En résumé, les données publiées font retenir les conclusions suivantes.

Fibrose pulmonaire

Les études par évaluation de la radiographie standard ne mettent pas évidence de fibrose pulmonaire (pneumoconiose) associée à l'exposition aux *laines minérales artificielles (verre, roche, laitier) et aux fibres céramiques*, dans les conditions rapportées d'exposition cumulée faible.

Les études concernant le rôle de l'exposition aux fibres de *wollastonite* ont été menées dans l'industrie extractive et ne permettent pas de conclure sur le risque de survenue de fibrose pulmonaire, car il existait une co-exposition à la silice cristalline.

Il n'existe à ce jour aucune information publiée permettant d'évaluer le risque de fibrose pulmonaire (pneumoconiose radiologique) associé aux *fibres de cellulose, de polyvinylalcool, de para-aramide ou de filament continu de verre* chez l'homme.

Fibrose pleurale

Les études radiologiques publiées jusqu'en 1997 ne mettent pas en évidence de relation entre l'exposition aux *laines de verre, roche et laitier* et l'existence de lésions pleurales bénignes radiologiques.

Les études effectuées chez les ouvriers d'extraction de *wollastonite* ne permettent pas de conclure à une relation entre l'exposition aux fibres de wollastonite et l'existence de lésions pleurales bénignes.

Il existe une possibilité de relation entre l'exposition aux *fibres de céramiques réfractaires* et l'existence de plaques pleurales. La survenue de plaques pleurales, consécutives à une exposition cumulée même faible aux fibres céramiques réfractaires, est plausible, par analogie à ce qui a été observé pour l'amiante.

Il n'existe aucune information publiée permettant d'évaluer le risque de lésions pleurales bénignes associé aux *fibres de cellulose, de polyvinylalcool, de*

para-aramide ou de filament continu de verre chez l'homme.

Maladies respiratoires chroniques non spécifiques

Il est impossible d'évaluer, à partir des études épidémiologiques publiées en 1997, l'existence d'un effet de l'exposition aux *fibres de laine de verre, roche, laitier, ou fibres de cellulose* dans la survenue de maladies respiratoires chroniques, non spécifiques, non malignes (pathologies ORL, bronchite chronique, altérations des paramètres fonctionnels respiratoires). Même si certaines études ont rapporté des fréquences élevées de symptômes ORL et/ou bronchiques, le nombre d'études informatives sur le risque lié à ces fibres (effectifs suffisants, présence de populations de référence, séquence temporelle évaluée, prise en compte des facteurs de confusion) est limité, sans relation exposition-effet démontrée.

Les données publiées sur les *fibres céramiques* concernent une seule étude dans l'industrie de production et suggèrent un effet promoteur de l'exposition aux fibres céramiques par rapport au tabac dans la survenue d'une obstruction des voies aériennes.

Une seule étude dans l'industrie extractive de la *wollastonite*, portant sur de faibles effectifs, a objectivé un effet significatif de l'exposition aux poussières dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires, mais il existait probablement une co-exposition à d'autres poussières (silice).

Il n'existe pas de données publiées à ce jour permettant d'évaluer l'effet de l'exposition aux *fibres de filament continu de verre, fibres de para-aramide ou fibres de polyvinylalcool* dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires ou de symptômes respiratoires.

Addendum

Postérieurement à la rédaction de ce chapitre consacré aux maladies respiratoires non malignes, une étude* a été publiée sur l'effet de l'exposition aux fibres céramiques réfractaires sur la fonction respiratoire dans l'industrie de production aux États-Unis. Cette étude (Lockey *et al.* 1998) ne modifie pas les conclusions antérieurement portées sur ce type de fibres. Lockey *et al.* ont procédé à une évaluation longitudinale de la fonction respiratoire chez 361 ouvriers d'établissements de production de fibres céramiques réfractaires. Ils ont évalué l'évolution de la CVF et du VEMS, d'une part, en fonction des années passées dans le secteur de production jusqu'au bilan fonctionnel respiratoire initial et, d'autre part, en fonction de l'exposition cumulée (en f/ml × mois), chez des ouvriers ayant été employés entre 1987 et 1994 et ayant bénéficié d'au moins 5 explorations fonctionnelles.

*LOCKEY JE, LEVIN LS, LEMASTERS GK, MCKAY RT, RICE CH, HANSEN KR, PAPES DM, SIMPSON S, MEDVECOVIC M. Longitudinal estimates of pulmonary function in refractory ceramic fiber factory workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 **157** : 1226-1233.

Les résultats de l'étude transversale initiale, disponibles chez 552 ouvriers, mettent en évidence une diminution significative de la CVF et du VEMS chez les ouvriers de production exposés plus de 7 ans par rapport aux ouvriers n'ayant pas exercé en production, après ajustement sur l'âge et le tabagisme.

L'évaluation longitudinale, effectuée chez 361 ouvriers, n'a pas retrouvé de différence significative de diminution annuelle des paramètres CVF ou VEMS entre les différentes catégories d'exposition au moment du bilan initial (non-exposés en production, exposés moins de 7 ans, exposés plus de 7 ans).

Ces résultats suggèrent un rôle des expositions anciennes (antérieures aux années 1980) aux fibres céramiques réfractaires et/ou à d'autres nuisances dans la survenue des altérations fonctionnelles observées, et sont cohérentes avec les conclusions de l'étude de Trethowan *et al.* (1995). L'absence de diminution des paramètres CVF et VEMS avec la poursuite de l'exposition entre 1987 et 1994 est interprétée par les auteurs comme une conséquence probable de la réduction des niveaux d'exposition au cours des dix dernières années. Cependant, les données présentées suggèrent un « effet travailleur en bonne santé » : au moment du bilan transversal initial, chez les 181 sujets non réévalués au cours du suivi longitudinal, les paramètres fonctionnels (CVF, VEMS) étaient plus fréquemment altérés que chez les 361 sujets ayant bénéficié du suivi longitudinal. En outre, il convient de souligner qu'aucune donnée n'est présentée sur l'évaluation du DEM25-75, qui pourrait probablement permettre de mettre en évidence plus précocement un effet délétère de l'exposition sur la fonction respiratoire, en particulier sur les petites voies aériennes.

Glossaire*

Paramètres fonctionnels respiratoires

Capacité vitale, CV (VC) : Volume d'air mesuré entre la fin d'une expiration maximale et une inspiration complète. La mesure la plus souvent exprimée dans les tests effectués dans des populations surveillées en milieu de travail est la capacité vitale forcée (CVF), c'est-à-dire la quantité d'air rejetée lors d'une manœuvre réalisée le plus vite et le plus fort possible à partir d'une inspiration maximale. La CV et la CVF sont en général mesurées par différents types de spiromètres et les valeurs normales prédites sont calculées à partir de l'âge, du sexe et de la taille.

Volume résiduel, VR (RV) : Après une expiration maximale, volume d'air restant dans les poumons. Il ne peut être mesuré directement par la spirométrie.

Capacité résiduelle fonctionnelle, CRF (FRC) : Volume d'air restant dans les poumons après une expiration normale : $CRF = \text{volume résiduel} + \text{volume de réserve expiratoire}$. C'est le volume de repos auquel s'équilibrent les forces de rétraction élastique du poumon, d'une part, et les forces tendant à distendre la cage thoracique, d'autre part.

Capacité pulmonaire totale, CPT (TLC) : Somme des volumes d'air mobilisables et non mobilisables ($CPT = CV + VR$).

DLCO ou TLCO : Mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone reflétant la diffusion de l'oxygène à travers les structures alvéolo-capillaires.

VEMS (FEV1) : Volume expiré en une seconde au cours d'une expiration forcée. La diminution du rapport VEMS/CV ou rapport de Tiffeneau (FEV1/VC) est un indicateur d'obstruction bronchique.

Volume courant, VT (TV, tidal volume) : Volume d'air mobilisé lors d'une inspiration ou d'une expiration normale.

Volume de réserve expiratoire, VRE (ERV) : Volume d'air mobilisé lors d'une expiration maximale faisant suite à une expiration normale.

Volume de réserve inspiratoire, VRI (IRV) : Volume d'air mobilisé lors d'une inspiration maximale faisant suite à une inspiration normale.

Pour les volumes mobilisables et surtout la CRF, il existe actuellement trois méthodes de mesure :

- mesure basée sur le principe de la diffusion des gaz (principe de dilution de l'hélium en circuit fermé) ;
- méthode pléthysmographique : méthode recommandée, elle nécessite cependant un appareillage coûteux ;
- méthode radiologique : la capacité totale est mesurée sur deux radiographies, l'une de face et l'autre de profil, prises en inspiration forcée, avec une distance ampoule-plaque de 1,80 m. Cette méthode n'est pas utilisée en pratique pneumologique.

Pathologies respiratoires

Asthme : Affection caractérisée, au point de vue clinique, par de la toux et des accès de dyspnée paroxystiques, et au niveau fonctionnel respiratoire, par un déficit obstructif variable dans le temps et s'améliorant après prise de bronchodilatateurs.

BPCO (bronchopneumopathies chroniques obstructives) : Groupe d'affections caractérisées par une obstruction bronchique peu réversible sous traitement bronchodilatateur (bronchite chronique, emphysème). Un facteur étiologique très fréquent est le tabagisme.

Bronchite chronique : Présence d'une toux avec expectoration productive pendant 3 mois par an, durant au moins deux années consécutives.

Déficit obstructif : Trouble ventilatoire caractérisé par une réduction du rapport VEMS/CV et du VEMS. Ce type de trouble s'observe notamment au cours des pathologies suivantes : asthme, emphysème, bronchite chronique...

Déficit restrictif : Trouble ventilatoire caractérisé par une réduction de la CPT (et éventuellement de la CV, de la CRF, du VR). Le rapport VEMS/CV est normal. Ce type de trouble s'observe notamment au cours des pathologies de type fibrose pulmonaire, asbestose...

Emphysème : Dilatation permanente des espaces aériens distaux accompagnée de destruction des parois alvéolaires pulmonaires.

Fibrose pulmonaire : Réaction cicatricielle du parenchyme pulmonaire se caractérisant par la prolifération de collagène, une diminution de la compliance pulmonaire et une réduction des volumes pulmonaires. Au point de vue radiologique, selon la Classification internationale du BIT, les fibroses pulmonaires induites par des particules minérales (*pneumoconioses*) se traduisent essentiellement, soit par des petites

opacités rondes (p, q, r, comme dans la silicose), soit par des petites opacités irrégulières (s, t, u, comme dans l'asbestose). Il existe des grandes opacités (A,B,C) au cours de certaines de ces fibroses (silicose), résultant de la confluence des petites opacités.

Hyperréactivité bronchique : Réactivité anormale des bronches, caractérisée par l'apparition d'une obstruction après inhalation d'un agent provoquant (*non spécifique* comme l'histamine ou la méthacholine ou *spécifique* comme des allergènes professionnels).

MRNM : Maladies respiratoires non malignes.

RÉFÉRENCES

BENDER JR. Pulmonary effects of exposure to fine fibreglass : irregular opacities and small airways obstruction. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 381 (Correspondence)

BOFFETTA P, SARACCI R, FERRO G, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, CHERRIE J, FRENTZEL-BEYME R, HANSEN J, HEMMINGSON T, OLSEN J, PLATO N, TEPPLO L, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCHETTI C. IARC historical cohort study of man-made vitreous fibre production workers in seven European countries. Extension of the mortality and cancer incidence follow-up until 1990. IARC Internal report 95/003. WHO-IARC, Lyon (France), 1995

BROWN K. Asbestos-related disorders. In WR Parkes (Ed) : *Occupational lung disorders*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1994, pp. 411-504

BROWN N, PEAT J, MELLIS C, WOOLCOCK A. Respiratory health of workers in the Australian glass wool and rock wool manufacturing industry. *J Occup Health Safety-Aust NZ* 1996 **12** : 319-325

BURGE PS, CALVERT IA, TRETOWAN WN, HARRINGTON JM. Are the respiratory health effects found in manufacturers of ceramic fibres due to the dust rather than the exposure to fibres ? *Occup Environ Med* 1995 **52** : 105-109

CASTELLAN RM, SANDERSON WT, PETERSEN MR. Prevalence of radiographic appearance of pneumoconiosis in an unexposed blue collar population. *Am Rev Respir Dis* 1985 **131** : 684-686

CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C, KOZONO J. A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fibreglass manufacturing facility. II. Exposure assessment. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 717-725

CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C. A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fibreglass manufacturing facility. *Br J Ind Med* 1992 **49** : 326-331

CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fibreglass manufacturing plant. I. White men. *J Occup Environ Med* 1997 **39** : 432-441

CLAUSEN J, NETTERSTROM B, WOLFF C. Lung function in insulation workers. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 252-256

- DE VUYST P, KARJALAINEN P, DUMORTIER P, PAIRON JC, BROCHARD P, TESCHLER H, TOSSAVAINEN A, GIBBS A. Guidelines for mineral fibres analysis in biological samples. Report of the ERS working group. *Eur Respir J* 1998 11 : 1416-1426
- DICK JA, MORGAN WKC, MUIR DFC, REGER RB, SARGENT N. The significance of irregular opacities on the chest roentgenogram. *Chest* 1992 1 : 251-260
- DOLL R, PETO J. *Effects on health of exposure to asbestos*. HMSO, London, 1985
- ENGHOLM G, ENGLUND A, FLETCHER AC, HALLIN N. Respiratory cancer incidence in Swedish construction workers exposed to man-made mineral fibres and asbestos. *Ann Occup Hyg* 1987 31 : 663-675
- ENGHOLM G, VON SCHMALENSEE G. Bronchitis and exposure to man-made mineral fibres in non-smoking construction workers. *Eur J Respir Dis* 1983 63 : 73-78
- ERNST P, SHAPIRO S, DALES RE, BECKLAKE MR. Determinants of respiratory symptoms in insulation workers exposed to asbestos and synthetic mineral fibres. *Br J Ind Med* 1987 44 : 90-95
- FORRESTER BG. Reactive Airways Dysfunction Syndrome : occurrence after exposure to a refractory ceramic fiber-phosphoric acid binder mixture. *South Med J* 1997 90 : 447-450
- GAERTNER M, BRUNSTEIN C, Busetto A. Fonction pulmonaire et symptômes respiratoires d'ouvriers papetiers exposés aux poussières de papier hygiénique doux (papier dit « à usage domestique »). *Arch Mal Prof* 1992 53 : 639-644
- HANKE W, SEPULVEDA MJ, WATSON A, JANKOVIC J. Respiratory morbidity in wollastonite workers. *Br J Ind Med* 1984 41 : 474-479
- HILL JW, ROSSITER CE, FODEN DW. A pilot respiratory morbidity study of workers in a MMMF plant in the United Kingdom. In: *Biological effects of MMMF*. WHO/IARC Conferences Proceedings, Copenhagen 20-22 april 1982. WHO 1984 1 : 413-426
- HILL JW, WHITEHEAD WS, CAMERON JD, HEDGECOCK GA. Glass fibres : absence of pulmonary hazard in production workers. *Br J Ind Med* 1973 30 : 174-179
- HUGHES JM, JONES RN, GLINDMEYER HW, HAMMAD YY, WEILL H. Follow up study of workers exposed to man made mineral fibres. *Br J Ind Med* 1993 50 : 658-667
- HUNTING KL, WELCH LS. Occupational exposure to dust and lung disease among sheet metal workers. *Br J Ind Med* 1993 50 : 432-442
- HUUSKONEN MS, TOSSAVAINEN A, KOSKINEN H, ZITTING A, KORHONEN O, NICKELS J, KORHONEN K, VAARANEN V. Wollastonite exposure and lung fibrosis. *Environ Res* 1983 30 : 291-304
- INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION. Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. ILO, Geneva, 1980, Occupational Health Series 22
- JÄRVHOLM B, HILLERDAL G, JÄRLIDEN AK, HANSSON A, LILJA BG, TORNLING G, WESTERHOLM P. Occurrence of pleural plaques in workers with exposure to mineral wool. *Int Arch Occup Environ Health* 1995 67 : 343-346
- KILBURN KH, POWERS D, WARSHAW RH. Pulmonary effects of exposure to fine fibre-glass : irregular opacities and small airways obstruction. *Br J Ind Med* 1992 49 : 714-720

KILBURN KH, WARSHAW RH. Difficulties of attribution of effect in workers exposed to fiberglass and asbestos. *Am J Ind Med* 1991 20 : 745-751

KONZEN J. Occupational exposure to dust and lung disease among sheet metal workers. *Occup Environ Med* 1994 51 : 141-142

KOSKINEN HO, NORDMAN HL, ZITTING AJ, SUORANTA HT, ANTTILA SL, TAIKINA-AHO OSA, LUUKKONEN RA. Fibrosis of the lung and pleura and long-term exposure to wollastonite. *Scand J Work Environ Health* 1997 23 : 41-47

LAW BD, BUNN WB, HESTERBERG TW. Dissolution of natural mineral and man-made vitreous fibers in Karnovsky's and formalin fixatives. *Inhal Toxicol* 1991 3 : 309-321

LEMASTERS G, LOCKEY J, RICE C, MCKAY R, HANSEN J, LU J, LEVIN L, GARTSIDE P. Radiographic changes among workers manufacturing refractory ceramic fibre and products. *Ann Occup Hyg* 1994 38 (Suppl. 1) : 745-751

LOCKEY J, LEMASTERS G, RICE C, HANSEN K, LEVIN L, SHIPLEY R, SPITZ H, WIOT J. Refractory ceramic fiber exposure and pleural plaques. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 154 : 1405-1410

MAGGIONI A, MEREGALLI G, SALA C, RIVA M. Patologia respiratoria e cutanea negli addetti alla produzione di fibre di vetro (filato). *Med Lav* 1980 3 : 216-227

MALMBERG P, HEDENSTRÖM H, KOLMODIN-HEDMAN B, KRANTZ S. Pulmonary function in workers of a mineral rock fibre plant. In : *Biological effects of MMMF*. WHO/IARC Conferences Proceedings, Copenhagen 20-22 april 1982. WHO 1984 1 : 427-435

MARSH G, STONE R, YOUK A, SMITH T, QUINN M, HENDERSON V, SCHALL L, WAYNE L, LEE K. Mortality among United States rock wool and slag wool workers : 1989 update. *J Occup Health Safety-Aust NZ* 1996 12 : 297-312

MARSH GM, ENTERLINE PE, STONE RA, HENDERSON VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers : 1985 follow-up. *J Occup Med* 1990 32 : 594-604

MCDONALD JC, CASE BW, ENTERLINE PE, HENDERSON V, MCDONALD AD, FLOURDE M, SÉBASTIEN P. Lung dust analysis in the assessment of past exposure of man-made mineral fibre workers. *Ann Occup Hyg* 1990 34 : 427-441

MILTON DK, WYPIJ D, KRIEBEL D, WALTERS MD, HAMMOND K, EVANS JS. Endotoxin exposure-response in a fiberglass manufacturing facility. *Am J Ind Med* 1996 29 : 3-13

MOULIN JJ, PHAM QT, MUR JM, MEYER-BISCH C, CAILLARD JF, MASSIN N, WILD P, TECULESCU D, DELEPINE P, HUNZINGER E, PERREAUX JP, MULLER J. Enquête épidémiologique dans deux usines productrices de fibres minérales artificielles. *Arch Mal Prof* 1987 48 : 7-16

MOULIN JJ, WILD P, MUR JM, CAILLARD JF, MASSIN N, MEYER-BISCH C, TOAMAIN JP, HANSER P, LIET S, DU ROSCOAT MN, SEGALA A. Respiratory health assessment by questionnaire of 2024 workers involved in man-made mineral fiber production. *Int Arch Occup Environ Health* 1988 61 : 171-178

NASR ANM, DITCHEK T, SCHOLTENS PA. The prevalence of radiographic abnormalities in the chests of fiber glass workers. *J Occup Med* 1971 13 : 371-376

ONTARIO ROYAL COMMISSION. *Report of the royal commission on matters of health and safety arising from the use of asbestos in Ontario*. Ontario Ministry of the Attorney General, Toronto, Ontario, Canada, 1984

PETERSEN R, SABROE S. Irritative symptoms and exposure to mineral wool. *Am J Ind Med* 1991 **20** : 113-122

PHILIPPOU S, MORGENROTH K. Glasfaserpneumokoniose ? Licht und rasterlektronenmikroskopische Untersuchungen unter Einsatz der Energie dispersiven Röntgenmikroanalyse. *Pathologe* 1992 **13** : 20-24

ROGAN W, GLADEN B, RAGAN N, ANDERSON HA. US prevalence of occupational pleural thickening : a look at chest X-rays from the first national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 1987 **126** : 893-900

ROGLI VL. Rare pneumoconioses : metalloconioses. In MJ Saldana (Ed) : *Pathology of Pulmonary Disease*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994, pp. 411-422

ROSSITER CE. Pulmonary effects of exposure to fine fibreglass : irregular opacities and small airways obstruction. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 382-383 (correspondence)

SAHLE W, SÄLLSTEN G, THOREN K. Characterization of airborne dust in a soft paper mill. *Ann Occup Hyg* 1990 **34** : 55-75

SÉBASTIEN P, VERGNON JM, BLANCHARD O, WASTIAUX A, EMONOT A. Durability of ceramic fibres in the human lung. Preliminary results. *Ann Occup Hyg* 1994 **38** : 723-730

SHANNON HS, JAMIESON E, JULIAN JA, MUIR DCF, WALSH C. Mortality experience of Ontario glass fibres workers-extended follow-up. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 657-662

SHANNON HS, JAMIESON E, JULIAN JA, MUIR DCF. Mortality of glass filament (textile) workers. *Br J Ind Med* 1990 **47** : 533-536

SIXT R, BAKE B, ABRAHAMSSON G, THIRINGER G. Lung function of sheet metal workers exposed to fiber glass. *Scand J Work Environ Health* 1983 **9** : 9-14

SKURIC Z, STAHLJAK-BERITIC D. Occupational exposure and ventilatory function changes in rock wool workers. In : *Biological effects of MMMF*. WHO-IARC Conferences Proceedings, Copenhagen 20-22 april 1982. WHO 1984 **1** : 436-437

TAKAHASHI T, MUNAKATA M, TAKEKAWA H, HOMMA Y, KAWAKAMI Y. Pulmonary fibrosis in a carpenter with long-lasting exposure to fiberglass. *Am J Ind Med* 1996 **30** : 596-600

THOREN K, JÄRVHOLM B, MORGAN U. Mortality from asthma and chronic obstructive pulmonary disease among workers in a soft paper mill : a case-referent study. *Br J Ind Med* 1989 **46** : 192-195

THOREN K, SÄLLSTEN G, BAKE B, DRAKE U, JÄRVHOLM B, SAHLE W. Lung function and respiratory symptoms among workers in a soft paper mill. *Int Arch Occup Environ Health* 1989 **61** : 467-471

THRIENE B, SOBOTTKA A, WILLER H, WEIDHASE J. Man-made mineral fibre boards in buildings - health risks caused by quality deficiencies. *Toxicol Lett* 1996 **88** : 299-303

TRETHOWAN WN, BURGE PS, ROSSITER CE, HARRINGTON JM, CALVERT IA. Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 1995 **52** : 97-104

VAN DE WEYER R, NOLARD N. Alvéolite allergique extrinsèque chez un ouvrier de fabrication de fibre de verre. *Rev Fr Mal Respir* 1992 (Suppl. 3) : 150

WAGNER JC, GIBBS AR. Diseases due to synthetic mineral fibers. In A Churg, FHY Green (Eds) : *Pathology of occupational lung disease*. Igaku-Shoin Ltd, New-York, 1988, pp. 327-330

WATKINS DK, CHIAZZE L, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. II. Women and minorities. *J Occup Environ Med* 1997 **39** : 548-555

WEILL H, HUGHES J. Review of epidemiological data on morbidity following exposure to man-made vitreous fibres. *J Occup Health Safety (Aust NZ)* 1996 **12** : 313-317

WEILL H, HUGHES JM, HAMMAD YY, GLINDMEYER HW, SHARON G, JONES RN. Respiratory health in workers exposed to man-made vitreous fibers. *Am Rev Respir Dis* 1983 **128** : 104-112

WRIGHT GW. Airborne fibrous glass particles. Chest roentgenograms of persons with prolonged exposure. *Arch Environ Health* 1968 **16** : 175-181

5

Effets sur la santé humaine Dermatoses induites par les fibres artificielles

Laines de verre	249
Clinique	249
Physiopathologie	250
Histologie	254
Épidémiologie	254
Prévention	255
Laines de roche	256
Clinique	256
Physiopathologie	256
Histologie	256
Épidémiologie	257
Fibres « minérales »	257
Fibres de céramique	258
Cellulose	258
Fibres d'aramide	259
Résumé et recommandations	259
Glossaire des termes dermatologiques	261
Références	262

La littérature dermatologique sur les fibres artificielles est pauvre, nous avons essayé d'en faire une revue exhaustive. Les fibres de verre ont été assez bien étudiées mais la littérature est ancienne ; pour les autres fibres, il s'agit d'études essentiellement cliniques et portant sur de faibles effectifs.

Laines de verre

Clinique

Les premières descriptions de dermites induites par les fibres de verre, datent des années 1940 (Siebert 1942). Les symptômes sont dominés par le prurit, qu'il y ait ou non une dermatose visible.

De façon caractéristique, on observe des papules érythémateuses punctiformes. D'autres lésions sont également fréquentes : télangiectasies*, pétéchies* folliculites* érosions linéaires et urticaire (El-Sadik 1966 ; McKenna 1958 ; Camarasa 1984). Des surinfections ou des lichénifications* des lésions sont possibles, induites par le grattage.

Les localisations préférentielles sont celles des dermatoses aéroportées* quand les particules se trouvent en suspension dans l'air comme cela est le cas dans les industries de production des fibres, dans le bâtiment ou, encore, quand ces fibres sont contenues dans des faux-plafonds : mains, avant-bras, visage, cou, plis de flexion. Une dermatose par contact direct est en revanche observée chez les utilisateurs de produits plastiques renforcés en fibres de verre. Une atteinte des mains a été observée chez 7 ouvrières d'une entreprise de téléphone sans fil (Koh *et al.* 1992). Une atteinte des cuisses a été rapportée par Eby *et al.* (1972) au contact d'une chaise de bureau en matière plastique renforcée de fibres de verre. Des éruptions généralisées sont également possibles. Plusieurs personnes d'une même famille peuvent également être atteintes par du linge contaminé lors du lavage. Le tableau est alors celui d'un prurit familial qui peut être pris à tort pour une gale (Abel 1966 ; Fisher 1969).

En général les symptômes s'atténuent, voire disparaissent, malgré la poursuite de l'exposition ; il s'agit du « *hardening* », que l'on pourrait traduire par tolérance (Possick *et al.* 1970). Cependant, si l'exposition est suspendue pendant quelques semaines, la reprise du travail sera suivie d'un nouveau phénomène de prurit puis de *hardening* (Björnberg *et al.* 1979). Ce phénomène de *hardening* n'est malheureusement pas constant. Le prurit peut persister des mois (Okano *et al.* 1987) et peut conduire à un changement d'emploi. Le prurit est une cause connue et probablement sous-estimée de changement

* Les mots suivis d'un* sont définis dans le glossaire, p. 261

d'emploi si l'on en croit l'article de Lee *et al.* (1992) : « *Many workers (...) choose to leave their jobs (...). This process of self-selection out of a job to avoid exposure (...) may account for the apparent lack of a problem...* ». Dans les études de Possick *et al.* (1970) et Björnberg *et al.* (1979), 5 à 10 % des employés doivent changer d'emploi.

Des réactions urticariennes sont décrites chez les sujets atteints de dermatographie* (Heisel *et al.* 1957). Elles peuvent être très invalidantes et pour certains le dermatographisme serait même une contre-indication aux professions où l'on manipule des fibres (Heisel *et al.* 1957 ; Possick *et al.* 1973).

Des atteintes des ongles (paronychie*) sont possibles, elles sont dues à une pénétration directe des fibres dans la matrice. Une dermite de macération inter-orteils a été observée chez la moitié des ouvriers (63 cas) d'une industrie de production des fibres due à l'atmosphère humide des postes de travail (McKenna *et al.* 1958).

D'exceptionnels aspects de granulome annulaire* et d'érythème polymorphe* ont été signalés (Camarasa *et al.* 1984 ; Lechner *et al.* 1979).

Des manifestations allergiques (eczéma) peuvent être causées par les additifs et principalement par les résines époxy. Parmi les 71 nouveaux ouvriers une entreprise de production des fibres, 17 ont développé une dermite prurigineuse et desquamante des zones découvertes ; les tests cutanés réalisés chez 14 d'entre eux étaient positifs pour une résine époxy (9 tests +) et/ou pour une fonction amine (8 tests +) (Toffoletto *et al.* 1994). Cuypers *et al.* (1975) trouvent un test positif aux résines époxy chez plus de 25 % des 66 ouvriers d'une usine de production. Bruze *et al.* (1989) signalent 6 allergies aux résines époxy parmi les 159 travailleurs d'une usine de plaquettes pour circuits imprimés (seuls 79 sujets ont été testés, voir plus loin, Épidémiologie, p. 254). Dahlquist *et al.* (1979) signalent 5 cas d'allergie aux résines époxy parmi des ouvriers de la production. Heino *et al.* (1996) ont rapporté 8 cas d'allergie à une solution organosilane parmi 61 ouvriers d'une usine de fabrication des fibres de verre. D'autres cas sont isolés : 1 résine époxy (Conde-Salazar 1985), 1 résine paratertiaire butyl phénol (Kalimo *et al.* 1980), 1 résine formaldéhyde et 1 cobalt naphthénate (Tarvainen *et al.* 1993).

Physiopathologie

Toutes les dermatites décrites avec les fibres sont d'origine irritative alors que des réactions allergiques sont attribuées aux additifs (résines).

L'exploration des dermatoses aux fibres fait appel, le plus souvent, aux patch-tests et aux tests de frottement. Les premiers sont inspirés des tests classiques d'irritation utilisés pour les irritants chimiques. Ils consistent en l'application de fibres sous occlusion (patch-tests) pendant 48 heures. Par contre, les tests de frottement ne sont pas des tests standardisés (durée, site et surface de

frottement variables). Ces tests n'ont pas d'intérêt au plan individuel pour le diagnostic positif ni pour détecter les sujets à risque. Ils permettent de comprendre la physiopathologie des dermatoses en reproduisant localement une dermite irritative, même chez des sujets non exposés ou asymptomatiques. La plupart des études ont été menées par l'équipe de Björnberg (Tableau 5-1).

Dans l'étude expérimentale sur peau humaine et animale (lapin, cochon d'Inde), par un test de frottement, Sulzberger *et al.* (1942) observent des manifestations évocatrices de dermite irritative : érythème*, œdème, desquamation*, croûtes, papules, rugosité, lichénification, pigmentation. En faveur de ce mécanisme irritatif, on retient : 1 – que les manifestations débutent dès le premier contact (donc sans période de sensibilisation préalable) ; 2 – que les manifestations s'améliorent rapidement malgré la poursuite de l'exposition ; 3 – plusieurs échecs dans les tentatives de sensibilisation. Le mécanisme de ces irritations est mécanique : pénétration dans la peau de particules brisées, par pression, friction ou abrasion (Gollhausen *et al.* 1985 ; Heisel 1957, Sulzberger *et al.* 1942).

Heisel *et al.* (1957, 1968) ont montré, par patch-tests et tests de frottement, que les réactions augmentent avec le diamètre des fibres, des fibres de diamètre inférieur à 4,5 µm ne pouvant induire de réaction. Au-delà de 4,5 µm, le taux de tests positifs variait de 50 à 85 %. Il faut noter qu'ils n'ont pas obtenu de sensibilisation, c'est-à-dire qu'aucun n'est devenu allergique, et que seules des réactions irritatives ont été déclenchées (Tableau 5-1).

Concernant le phénomène de *hardening*, il n'y a pas d'explication claire puisqu'en réalité ce sont surtout les signes subjectifs qui disparaissent tandis que les lésions visibles persistent (certains auteurs ont suggéré un rôle psychologique) (Cuypers *et al.* 1975 ; Sulzberger 1942). Le *hardening* pour les irritants chimiques est expliqué par une augmentation de la synthèse des lipides intercellulaires (stérols et acides gras) et de l'ADN par les kératinocytes en réponse à une perte d'eau épidermique (Flemming 1990). Il n'y a pas d'explication dans le cas des irritations mécaniques.

Björnberg *et al.* (1979) ont recherché des facteurs de risque de survenue de manifestations dermatologiques :

- la seule prédisposition connue au phénomène d'irritation aux fibres est le phénotype blond aux yeux clairs, risque commun aux autres irritants ;
- des patch-tests avec des fibres de verre provoquent une dermite irritative chez les sujets exposés ou non aux fibres de verre et qu'ils soient ou non porteurs de dermite irritative ;
- les réactions sont également les mêmes qu'il y ait ou non un phénomène de *hardening* ;
- les sujets présentant une irritation mécanique aux fibres minérales ne sont pas plus à risque d'irritation aux produits chimiques.

Tableau 5-1 Tests cutanés réalisés chez l'homme avec les fibres

Référence	Type de fibres	Tests	Sujets	Résultats, remarques, conclusion
Sulzberger 1942	fibres de verre	— tests de frottement 2 min. par jour, 7 à 10 jours même test 2 semaines + tard (recherche de sensibilisation)	10	(expérimentation sur lapin et cochon d'Inde dans cette étude) • tests répétés : irritation visible augmente les symptômes diminuent • pas de sensibilisation (= pas d'allergie)
Heisel 1968	fibres de verre	— patch test — test de frottement (45 sec x 5 jours) (3,7mm, 4,6mm) — vêtement contaminé 3,7mm, 4,6mm, 6,4mm	environ 50 par groupe	• frottement 4,6mm : 2/49 +, autres - patch 4,6mm : 2/47 +, autres - • vêtement : 4,6mm 1/35 +, 6,4mm 20/39 +
Cuypers 1975	fibres de verre 9 à 13 mm ± additif particules non fibreuses	patch test	65 36 avec résine 29 sans résine 36 particules seules	• 12/36 + (fibres avec résine) 10/29 + (fibres sans résine) • 0/36 + (particules seules)
Björnberg 1979 (p. 171-4)	fibres de verre 6 et 12 mm ± résine	patch test (fibres et irritants chimiques) test de frottement (fibres, 15 frictions)	98	• pas de corrélation avec — site anatomique, — présence de symptôme, — réaction aux autres irritants • prédisposition : sujets peau claire et yeux bleus • mêmes résultats pour 6 et 12 mm
Björnberg 1979 (p. 175-7)	fibres de verre 6 et 12 mm ± additif	patch test (fibres et irritants chimiques) comparaison avant embauche et 4 sem. plus tard	33 nouveaux employés	• tests identiques avant et après exposition de 4 semaines aux fibres • exposition aux fibres n'augmente pas la susceptibilité aux irritants

Tableau 5-1 (suite)

Référence	Type de fibres	Tests	Sujets	Résultats, remarques, conclusion
Björnberg 1979 (p. 49-53)	fibres de verre 6 et 12 mm ± additif	patch-test (fibres et irritants chimiques) test de frottement (15 frictions)	98 31 avec prurit (1) 36 sans prurit (2) 31 <i>hardening</i> (3)	<ul style="list-style-type: none"> • patchs identiques dans 3 groupes avec fibres et avec irritants • test de frottement : pas de différence à la lecture mais + de prurit aux sites des tests dans groupe 2
Gollhausen 1985	fibres de verre	test de pression = fibres placées dans chambre plastique, avec perle en bois dans le fond	15	8/15 + avec pression 5/15 + sans pression la pression augmente l'irritation, même en l'absence de friction
Eun 1991	laine de roche 4,20 ± 1,96 mm 3,2 ± 1,56 mm	patch test	20	4,2 mm irrite plus que 3,2 mm
Björnberg 1977	laine de roche (SiO ₂ , Al ₂ O ₃ , CaO, MgO, Fe, MnO, K ₂ O, Na ₂ O)	patch test fibres ± additifs additifs seuls fibres en poudre	315 (fibre avec additif puis 20/315 autres formes)	<ul style="list-style-type: none"> • 79/315 + (25 %) • pas différent avec et sans additif • 0/20 + à poudre de fibre seule • 3/20 + aux additifs

De faibles concentrations dans l'air semblent suffisantes pour déclencher des symptômes, comme en témoigne le cas de ces deux ouvriers qui présentent une dermatite irritative dès le premier jour de travail dans une pièce où le taux de fibres est de 0,01 fibre par cm³ (Koh *et al.* 1995).

Histologie

L'aspect histologique observé dans les lésions cutanées et dans les tests cutanés (voir Physiopathologie) est, soit non spécifique (érosions superficielles, inflammation dermique), soit proche d'un eczéma (vésicules ou bulles sous cornée riches en polynucléaires neutrophiles, spongiose, infiltrat lymphocytaire périvasculaire) (Lachapelle 1986 ; Björnberg *et al.* 1977 ; Cuyppers 1975). Il faut noter que l'étude histologique n'est pas suffisante pour différencier un eczéma d'une irritation. Des fibres peuvent être retrouvées dans les couches superficielles de l'épiderme par biopsie, elles sont plus facilement mises en évidence après traitement du prélèvement par hydroxyde de potassium à 20 % (Fisher 1986). Il est également possible d'observer les fibres en utilisant la technique du *stripping* (arrachage des couches superficielles de l'épiderme) par application de papier adhésif transparent puis examen au microscope (Chang *et al.* 1996).

Épidémiologie

Les dermatites aux fibres concernent essentiellement les sujets qui en manipulent beaucoup : industrie du bâtiment et industrie de production des fibres. Il est difficile de donner une estimation précise de la fréquence des symptômes. En effet, sont prises en compte, selon les cas : la fréquence du prurit ou celle des lésions visibles ; les lésions persistances ou également les lésions survenues en début de travail ; les plaintes spontanées ou après un questionnaire. Douze des 92 (13 %) employés d'une industrie de fibres de verre se plaignaient de prurit dans l'étude de Heisel *et al.* (1957). Maggioni *et al.* (1980) signalent que 14 % des 560 ouvriers d'une usine de production présentaient une dermatose aux fibres évolutive au moment de leur étude. Hill *et al.* (1973), dans leur étude comparant 70 sujets exposés à 70 non exposés aux fibres, signalent que 45 % avaient eu une éruption au début de leur emploi. Parmi les 33 nouveaux employés d'une usine de production de laine de verre, 58 % avaient des lésions visibles mais seulement 33 % se plaignaient de prurit (Björnberg *et al.* 1979). A la fin d'une journée de travail, 61 % des 62 ouvriers d'une usine de laine de verre avaient des lésions cutanées (cité dans Björnberg 1985). Parmi les 86 ouvriers d'une entreprise de plastique renforcé de fibres de verre, 62 % ont présenté au moins une fois des problèmes dermatologiques depuis le début de leur emploi (Tarvainen *et al.* 1993). Dans une étude non publiée portant

sur 700 ouvriers, on retrouvait 65 % de lésions ou symptômes subjectifs (Björnberg 1985). Dans l'étude de Jonassen portant sur une industrie de construction, parmi les 198 ouvriers de l'isolation, 65 % présentaient des symptômes (Jonassen *et al.* 1977).

L'épidémiologie chez les utilisateurs de produits finis à base de fibres minérales est très pauvre. Parmi les 159 ouvriers d'une usine de plaquettes pour circuits imprimés, auxquels Bruze *et al.* (1989) avaient envoyé un questionnaire, 143 ont répondu : 84 se plaignaient de dermatoses, 79 ont été examinés et testés et 35 ont été jugés atteints de dermatose professionnelle (6 allergies, 28 irritations, 1 brûlure). Koh *et al.* (1992) ont rapporté une série de 7 ouvrières d'une entreprise de téléphones portables, mais on ne connaît pas le nombre total d'ouvriers dans cette entreprise. Selon Farkas (1983) des cas de dermites irritatives dues aux fibres de verre d'un faux-plafond ont été observés chez les employés d'un nouveau bâtiment, mais il ne précise pas combien de personnes étaient atteintes. Lee *et al.* (1992) ont rapporté un cas de dermite lichénifiée et excoriée du tronc et des cuisses chez un ouvrier de construction navale.

Prévention

La prévention consiste en des mesures collectives (stockage des fibres, aération et nettoyage régulier des locaux) et individuelles (port de vêtements amples mais resserrés aux poignets et aux chevilles ; douche après le travail ; lavage à part des vêtements portés au travail) (Schwartz *et al.* 1943 ; Possick *et al.* 1970).

Bien qu'en termes de dermite irritative le port de gants soit recommandé, il faut se méfier également du risque de survenue d'une allergie au latex lors de l'utilisation de gants en contenant, complication qui peut être grave (rhinite, urticaire, asthme, choc anaphylactique). Dans l'étude récente de Tarvainen *et al.* (1993) sur une industrie de plastique renforcé par des fibres de verre, 4 sujets sur 86 avaient une allergie au latex due aux gants.

Pour prévenir les dermites irritatives d'origine chimique, de nombreuses professions font appel aux crèmes barrières (mécaniciens, industrie du plastique...). Ces crèmes limitent le contact entre le produit corrosif et la peau. Leur composition varie en fonction des expositions. Dans une étude en double aveugle, Bendsoe *et al.* (1987) ont comparé, chez 24 sujets, 5 crèmes protectrices dont une était spécialement recommandée pour la manipulation des fibres de verre. Ces crèmes étaient peu efficaces (47 % d'amélioration, 25 % aggravés, 28 % inchangés) et la compliance était mauvaise (25 % de compliance après 12 semaines).

Laines de roche

Clinique

Les manifestations cliniques sont d'origine irritative. D'après les revues générales, la clinique serait proche de celle due aux fibres de verre, mais aucune étude ne décrit précisément des cas observés chez des utilisateurs (Lachapelle 1986). Il s'agit donc, le plus souvent, d'un prurit favorisé par la peau mouillée (sueur) ou d'éruption punctiforme folliculaire, voire eczématiforme. Le phénomène de *hardening* est fréquent (Fisher 1982).

Des dermatites allergiques sont possibles mais ne sont pas en rapport avec les fibres elles-mêmes. Ainsi, Kiec-Swierczynska *et al.* (1995) ont trouvé une fréquence accrue d'allergie aux métaux (nickel, cobalt, chrome) parmi les sujets travaillant dans l'industrie de la fibre de roche par rapport à une population témoin.

Physiopathologie

Björnberg *et al.* (1977) ont testé 315 sujets avec de la laine de roche sous forme de fibres grossières (telles qu'elles sont commercialisées), avec ou sans additif, et sous forme de poudre : 25 % des sujets avaient des tests positifs avec les fibres (apprêtées ou non) alors qu'aucune réaction n'était observée avec la poudre. Ils concluent que les tests positifs sont d'origine irritative mécanique. Des réactions sont observées pour des diamètres plus faibles que pour les fibres de verre [$3,2 \pm 1,5 \mu\text{m}$ dans l'étude de Eun *et al.* (1991) et $4,05 \pm 1,41 \mu\text{m}$ dans l'étude de Stam-Westerveld (1994)], et augmentent avec le diamètre des fibres. Dans l'étude de Björnberg *et al.* (1977), il y avait de rares sensibilisations aux additifs.

Histologie

Les biopsies réalisées sur le site des patch-tests montrent des vésicules ou bulles contenant des polynucléaires ou parfois une érosion ; une spongiose avec cellules mononucléées et des polynucléaires ; et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire (Björnberg *et al.* 1977).

Épidémiologie

La seule étude qui permet d'estimer la prévalence est celle de Kiec-Swierzynska *et al.* (1995) : parmi les 259 employés d'une industrie de l'isolation utilisant de la laine de roche et des résines phénol-formaldéhyde, 25,1 % avaient une dermatose de contact, mais il s'agissait essentiellement de dermatites allergiques (nickel, cobalt, chrome, résines phénol-formaldéhyde, formaldéhyde).

Fibres « minérales »

Dans plusieurs études, la nature des fibres n'est pas précisée (car non identifiée), on parle donc de fibres minérales.

Thriene *et al.* (1996) ont rapporté une fréquence élevée de manifestations irritatives chez les occupants d'un institut comportant des faux plafonds isolants acoustiques à base de fibres minérales. La fréquence des manifestations dermatologiques était de 23 % si l'on ne considérait que les plaintes spontanées alors qu'à partir d'un questionnaire anonyme « presque tous se plaignaient de problèmes dermatologiques » (le pourcentage exact de problèmes dermatologiques n'est pas précisé mais les valeurs retrouvées dans le texte et d'après les figures sont les suivants : 180 questionnaires envoyés, 103 réponses dont 46 cas de prurit, 34 cas de chute des cheveux, 32 cas de rougeur et environ 5 % d'anomalies des ongles et 8 % d'œdème).

Thestrup-Pedersen *et al.* (1990) ont étudié 66 sujets souffrant du « *sick building syndrome* » (syndrome du bâtiment) : des patch-tests aux fibres minérales étaient positifs dans 32 % des cas, mais sans corrélation avec l'intensité des symptômes. Ces patch-tests témoignent donc simplement du caractère irritant des fibres, sans être corrélé avec la survenue ou non d'une dermatose.

Peterson *et al.* (1991) ont montré une corrélation positive entre le nombre d'heures d'exposition aux fibres par mois et le pourcentage de personnes atteintes de dermatites irritatives. Cette étude intéressait 2 654 ouvriers danois du bâtiment ; le pourcentage de sujets atteints variait de 20 % à 65 % en fonction de la durée d'exposition (chiffres approximatifs obtenus d'après une figure).

Une irritation des yeux est fréquemment citée dans les études concernant les fibres minérales (Peterson *et al.* 1991 ; Thriene *et al.* 1996 ; Thestrup-Pedersen 1990). Schneider *et al.* (1981) ont observé que le taux de fibres non respirables accumulées dans les culs-de-sac conjonctivaux était proportionnel à la dose de fibres dans l'air (dose = concentration × durée d'exposition).

Fibres de céramique

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude concernant les effets dermatologiques des fibres céramiques (Trethowan *et al.* 1995). Des manifestations dermatologiques ont été rencontrées chez les 628 employés de 7 usines européennes de fibres de céramiques réfractaires ; 36 % des employés se plaignaient de dermite irritative (pas de description clinique). Le pourcentage d'irritation était plus important chez les plus exposés (en termes de concentration de fibres dans l'air). Un taux faible de fibres dans l'air (0,2 fibres céramiques/ml) suffisait à déclencher la dermite irritative.

Cellulose

Les études portant sur les effets secondaires dermatologiques de la cellulose et de ses dérivés sont très rares. Nous citons ce qui est rapporté lors de l'utilisation de la cellulose dans l'industrie du papier. Toren *et al.* (1996) ont fait une revue de la littérature des pathologies rencontrées lors de l'exposition et du traitement de la pâte à papier. Concernant les dermatoses, elles sont uniquement dues aux agents de traitement et aux additifs mais jamais à la cellulose elle-même. Tarvainen *et al.* (1991) ont rapporté 4 cas d'urticaire (de type urticaire de contact aéroportée) dus aux enzymes cellulolytiques (cellulase et xylanase) et compliqués de rhinite puis d'asthme. Ces urticaires étaient confirmées par des tests cutanés (*prick*) et des dosages d'IgE spécifiques (RAST). Deux des 4 patients avaient également un eczéma de contact à ces enzymes. Parmi les additifs utilisés dans l'industrie de la pâte à papier, certains sont des sensibilisants connus tels que mercaptobenzothiazol, colophane, isocyanates, isothiazolinone, mercure, éthylènediamine, brome, chrome, cobalt (Fregert 1976). Cependant il y a peu de cas d'eczémas réellement confirmés vis-à-vis de ces composants ; seuls la colophane et ses dérivés, le chrome, la paraphénylènediamine, les résines mélanines et le métol ont été réellement incriminés lors de patch-tests (Wikström 1969 ; Menigini *et al.* 1963). Jappinen *et al.* (1987) ont réalisé des patch-tests chez 34 patients exposés au méthylène-bis-thiocyanate, connu pour être un fort sensibilisant : aucun sujet n'était allergique. Rycroft *et al.* 1980 ont observé 3 cas de dermatoses attribués au 2,3-dichloro-4-bromotétrahydrothiopène-1,1-dioxyde (irritant connu). Il ne leur a pas été possible, de façon formelle, de déterminer la nature de la dermatose (irritation ou allergie) malgré des patch-tests.

Fibres d'aramide

Le rapport de Foa et Basilico (1997) fait état des quelques études existantes sur les effets secondaires dermatologiques dus aux fibres d'aramide. Toutes les études référencées dans ce rapport ne sont pas publiées, certaines ne sont d'ailleurs que des lettres, nous reprenons donc, dans ces cas, les conclusions, sans avoir de détail. Reinhardt (1980) a mené une étude expérimentale sur l'homme : 100 sujets ont porté un carré de tissu en fibres d'aramide (avec ou sans additif), 5 jours par semaine pendant 3 semaines (induction) puis une nouvelle application a eu lieu 2 semaines plus tard (révélation). Seules quelques dermites d'irritation ont été induites, mais il n'y a eu aucune réaction allergique (absence de sensibilisation). Dans le même type d'étude (induction puis révélation), réalisée chez 20 et 22 sujets (lettre du Dr Minty, Du Pont 1991), on observait une irritation (érythème discret) dans 2/20 et 4/22 sujets mais aucune allergie. Un cas de réaction inflammatoire cutanée secondaire à une fibre qui a pénétré dans la peau (coupure) est rapportée dans une lettre (lettre du Dr Braun (Akzo) à Du Pont 1989). Une irritation des yeux dues aux fibres suspendues dans l'air est possible.

Dans le rapport *Safety information for Kevlar*[®] (Du Pont 1990), il est dit qu'il n'y a pas d'effet toxique lors d'application expérimentale de Kevlar sur peau animale mais il n'y a pas de précision sur la technique utilisée.

Dans le rapport *Kevlar Sécurité et Hygiène industrielle*[®] (Du Pont 1997), il est rappelé que « le Kevlar peut provoquer une légère irritation de la peau... Seule a été observée une irritation mécanique, passagère et occasionnelle de la peau à des endroits exposés au frottement des habits ». Dans ce même rapport, on note les recommandations suivantes : « Le port de vêtements amples et propres est recommandé pour éviter toute irritation cutanée due au frottement » et « pendant le découpage ou l'usinage de produits à base de Kevlar[®], porter des lunettes de protection ou un masque anti-poussières ».

Résumé et recommandations

Les fibres de remplacement de l'amiante sont à l'origine de dermites irritatives aéroportées et les additifs sont à l'origine de manifestations dermatologiques allergiques (eczéma, urticaire). Les dermites dues aux fibres de verre sont relativement bien documentées dans la littérature sur le plan physiopathologie et clinique (données anciennes), pour les autres fibres les données sont rares.

Concernant les fibres de verre :

- Dans la plupart des études cliniques et expérimentales (tests cutanés), il n'est pas tenu compte de la longueur des fibres mais seulement du diamètre. Ce sont les fibres les plus grosses ($\geq 4 \mu\text{m}$ environ) qui sont responsables de ces phénomènes d'irritation.
- Les éruptions sont habituellement transitoires (quelques semaines), mais cependant il faut savoir qu'elles peuvent récidiver et que si elles sont intenses ou si elles persistent, elles peuvent conduire à un changement de travail (fréquence atteignant 50 % dans certaines études).
- Cette pathologie est fréquente chez des ouvriers de la production de fibres et du bâtiment. Une incidence précise des irritations est difficile à établir, on retiendra globalement qu'au moins 50 % des sujets présentent des manifestations dermatologiques, essentiellement au début de leur emploi.
- Les études épidémiologiques chez les utilisateurs sont rares.
- Les faux-plafonds en fibres minérales sont responsables de dermatoses identiques à celles des ouvriers de la production (c'est-à-dire des dermatoses irritatives aéroportées) ; pour les autres utilisateurs de produits finis, les lésions sont plus localisées, situées essentiellement aux zones de contact direct avec le matériel contenant des fibres.
- Les problèmes allergiques (eczéma) sont plus rares, ils sont dus aux additifs et, en premier lieu, aux résines époxy.

Les mesures de protection recommandées sont une réduction du taux de fibres dans l'air et, sur le plan individuel, le port de vêtements larges resserrés aux extrémités, le lavage quotidien des vêtements isolément du linge usuel et une douche après le travail. Cependant ces mesures de protection n'ont pas été évaluées.

Dans plusieurs revues générales sur les effets dermatologiques des « fibres », les dermatoses dues aux *laines de roche* sont apparentées à celles induites par les laines de verre. En fait il y a peu de littérature à leur sujet. Il s'agit ici encore de dermatoses irritatives. Les additifs peuvent être à l'origine d'allergie. La fréquence des dermatoses irritatives n'a pas été étudiée, la fréquence des allergies a été estimée, dans une étude, à 25 %.

Concernant les *fibres céramiques*, la seule étude qui signale des irritations dues à ces fibres, estime leur fréquence à 36 %.

Concernant la *cellulose*, les effets secondaires signalés dans la littérature sont ceux rencontrés dans l'industrie du papier, il n'y a pas d'étude dans d'autres domaines d'utilisation : il y a de rares eczémats de contact aux additifs et de rares urticaires dues aux enzymes. Il n'y a aucune estimation de la fréquence de ces dermatoses.

Concernant les *fibres d'aramide*, les rapports sont peu détaillés et partiellement publiés. Les fibres d'aramide sont à l'origine de dermatoses irritatives, mais on ne sait pas à quelle fréquence.

Cette analyse de la littérature sur les dermatoses induites par les fibres de remplacement de l'amiante est pauvre. Il est probable que la gravité des problèmes respiratoires rencontrés avec l'amiante (et l'absence de dermatose décrite avec ce type de fibres), a fait sous-estimer le problème des dermatoses. Les fibres proposées en remplacement sont à l'origine de dermites irritatives et les additifs utilisés sont source de sensibilisation (allergie). Les quelques études épidémiologiques montrent qu'il s'agit d'un problème fréquent, estimé par exemple à 50 % des sujets travaillant à la production des fibres de verre.

Globalement les données épidémiologiques sur les dermatoses dues aux fibres de remplacement de l'amiante sont insuffisantes. Quelle est la fréquence dans les usines de production ? Quelle est la fréquence chez les utilisateurs du bâtiment et autres professions exposées ? Il faut tenir compte du caractère transitoire de ces dermatoses et donc faire des études évaluant les symptômes présents et passés, les lésions visibles qu'il y ait, ou non, des symptômes et faire des études rapidement après l'embauche. Il faut évaluer le retentissement de ces dermatoses : changements de travail, arrêts de travail, consultations médicales, conséquence des sensibilisations. Il faut évaluer les dispositifs de prévention existants et en mettre au point d'autres.

Glossaire des termes dermatologiques

Dermatose aéroportée : le tégument atteint correspond aux régions en contact direct avec la poussière (visage, mains, cou, bras) et/ou atteinte préférentielle des régions où la poussière s'accumule (plis des bras, aisselles, paupières)

Dermographisme : le frottement de la peau déclenche une urticaire

Desquamation : détachement spontané des parties superficielles de la peau (peau qui pèle)

Éruption folliculaire : éruption centrée sur les poils

Érythème : rougeur de la peau

Érythème polymorphe : éruption faite d'éléments ronds palpables disposés en anneaux concentriques (origine fréquemment infectieuse)

Folliculite : inflammation des follicules pileux se traduisant par des petits éléments roses ou rouges parfois accompagnés de pustule, centrés sur les poils

Granulome annulaire : éruption faite de petites élevures roses groupées en anneaux

Lichénifications : épaissement de la peau secondaire au grattage

Pétéchies : petits éléments ponctiformes rouge vif par passage des globules rouges hors des vaisseaux (ne s'estompant pas quand on appuie dessus)

Paronychie : déformation de l'ongle

Télangiectasies : dilation des petits vaisseaux de la peau qui deviennent visibles à l'œil nu sous forme de fins réseaux rouges, qui s'estompent momentanément quand on appuie dessus.

RÉFÉRENCES

- ABEL RR. Washing machine and fiberglass. *Arch Dermatol* 1966 **93** : 78
- BENDSÖE N, BJÖRNBERG A, LÖWHAGEN GB, TENGBERG JE. Glass fibre irritation and protective creams. *Contact Dermatitis* 1987 **17** : 69-72
- BJÖRNBERG A *et al.* Hudreaktioner hos glasfiberarbetare. *Nordisk Foretags Halsovard* 1979 **3** : 117-20
- BJÖRNBERG A, LÖWHAGEN GB, TENGBERG JE. Does occupational exposure to glass-fibres increase the general skin reactivity to irritants ? *Contact Dermatitis* 1979 **5** : 175-7
- BJÖRNBERG A. Glass fiber dermatitis. *Am J Ind Med* 1985 **395** : 8
- BJÖRNBERG A, LOWHAGEN GB. Patch testing with mineral wool (rockwool). *Acta Derm Venereol* 1977 **57** : 257-60
- BJÖRNBERG A, LÖWHAGEN GB, TENGBERG JE. Relationship between intensities of skin test reactions to glass-fibres and chemical irritants. *Contact Dermatitis* 1979 **5** : 171-4
- BJÖRNBERG A, LÖWHAGEN GB, TENGBERG JE. Skin reactivity in workers with and without itching from occupational exposure to glass fibres. *Acta Derm Venereol* 1979 **59** : 49-53
- CAMARASA JG, MORENO A. Fiberglass dermatitis. *Contact Dermatitis* 1984 **10** : 43
- CHANG Ch, WANG CM, HO CK, SU WB, YU HS. Fiberglass dermatitis : a case report. *Kao Hsiung I Hsueh Tsa Chih* 1996 **12** : 491-4
- CONDE-SALAZAR L, GUIMARAENS D, ROMERO LV, HARTO A, GONZALEZ M. Occupational dermatitis from glass fiber. *Contact Dermatitis* 1985 **13** : 195-6
- CUYPERS JMC, BLEUMINK E, NATER JP. Dermatologische Aspekte der Glaserfabrikation. *Berufsdermatosen* 1975 **23** : 143-54
- CUYPERS JM, HOEDEMAEKER PJ, NATER JP, DE JONG MCJM. The histopathology of fiberglass dermatitis in relation to von Hebra's concept of eczema. *Contact Dermatitis* 1975 **1** : 88
- DAHLQUIST J, FREGERT S, TRULSSON L. Allergic contact dermatitis from epoxy resin finished glass fiber. *Contact Dermatitis* 1979 **5** : 190
- DU PONT. Safety information for KevlarTM para-aramid products. Du Pont de Nemours international SA, Geneva, Switzerland, 1990
- DU PONT 1991. Letter to Dr CA Minty (HSE), from Dr GL Kennedy Jr (Du Pont, USA) 30/07/91, following letter from Dr FV Pfister, Du Pont (Geneva) 28/6/91
- EBY CS, JETTON RL. School desk dermatitis. *Arch Dermatol* 1972 **105** : 890-1
- EEDY DJ. Carbon-fibre-induced airborne irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996 **35** : 362-3
- EL-SADIK Y. Dermatoses among workers in glass wool industry. *Bull Alexandria Fac Med* 1966 **2** : 127-31
- EUN HC, LEE HG, PAIK NW. Patch-test responses to rockwool of different diameters evaluated by cutaneous blood flow measurement. *Contact Dermatitis* 1991 **24** : 270-3

- FARKAS J. Fiberglass dermatitis in employees of a project-office in a new building. *Contact Dermatitis* 1983 **9** : 79
- FISHER AA. Fiberglass vs mineral wool (rockwool) dermatitis. *Cutis* 1982 **29** : 412-27
- FISHER AA. Fiberglass and rockwool dermatitis. In : *Contact Dermatitis*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, pp. 566-9
- FISHER BK, WARKENTIN JD. Fiber glass dermatitis. *Arch Dermatol* 1969 **99** : 717-9
- FLEMMING MG. The causes of irritant dermatitis. *Adv Dermatol* 1993 **8** : 173-97
- FOA V, BASILICO S. Toxicological assessment of respirable fibre-shaped particulates (RFP) derived from p-aramid. Rapport 1997
- FREGERT S. Registration of chemicals in industries. Slimicides in the paper-pulp industry. *Contact Dermatitis* 1976 **2** : 358-9
- JÄPPINEN P, ESKELINEN A. Patch-tests with methylene-bis thiocyanate in paper mill workers. *Contact Dermatitis* 1990 **16** : 233
- GOLLHAUSEN R, KLIGMAN M. Effects of pressure on contact dermatitis. *Am J Ind Med* 1985 **8** : 323-8
- HATCH KL, MAIBACH HI. Textile fiber dermatitis. *Contact Dermatitis* 1985 **12** : 1-11
- HEINO T, HAAPA K, MANELIUS F. Contact sensitization to organosilane solution in glass filament production. *Contact Dermatitis* 1996 **34** : 294
- HEISEL EB, MITCHELL JH. Cutaneous reaction to fiberglass. *Ind Med Surg* 1957 **26** : 547-50
- HEISEL EB, MITCHELL JH. Further studies in cutaneous reactions to fiberglass. *Arch Environ Health* 1968 **17** : 705-11
- HILL JW, WHITEHEAD WS, CAMERON JD, HEDGECOCK GA. Glass fibers : absence of pulmonary hazard in production workers. *Br J Ind Med* 1973 **30** : 174-9
- JONASSEN H, LINDBLAD B. Mineralullisoleringen arbetsmiljöstudie. Stockholm, Bygghälsan, 1977
- KENERVA L, KYLIKKI T. Allergic contact dermatitis and contact urticaria from cellulytic enzymes. *Am J Contact Dermatitis* 1990 **1** : 244-5
- KIEC-SWIERCZYNSKA M, SZYMCZK W. The effect of the working environment on occupational skin disease development in workers processing rockwool. *Int J Occup Dis* 1995 **8** : 17-22
- KOH D, AW TC, FOULDS IS. Fiberglass dermatitis from printed circuit boards. *Am J Ind Med* 1982 **21** : 193-8
- KOH D, KHOO NY. Environmental glass fibre counts and skin symptoms. *Contact Dermatitis* 1995 **32** : 185
- KOH D, KHOO NY. Identification of a printed circuit board causing fiberglass skin irritation among electronics workers. *Contact Dermatitis* 1994 **30** : 46-7
- LACHAPPELLE JM. Industrial airborne irritant or allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1986 **14** : 137-45
- LECHNER W, HARTMANN, AA. Glasfaserinduzierte Fremdkörpergranulome. *Hautarzt* 1979 **30** : 100

LEE TY, LAM TH. Occupational fiberglass dermatitis in Hong Kong. *Contact Dermatitis* 1992 27 : 341-3

MENIGINI CL, RANTUCCIO F, RIBOLDI A. Klinisch-allergische Beobachtungen bei beruflichen ekzematösen Kontakt Dermatosen. *Berufsdermatosen* 1963 11 : 284

MCKENNA WB, SMITH JFF, MACLEAN DA. Dermatoses in the manufacture of glass fibre. *Br J Ind Med* 1958 15 : 47-51

OKANO M, KOSUKA T, TANIGRAKI T, KITANO Y, YOSHIKAWA K. Fiberglass dermatitis in Japan-report of four cases. *J Dermatol* 1987 14 : 590-3

PETERSON R, SABROE S. Irritative symptoms and exposure to mineral wool. *Am J Ind Med* 1991 20 : 113-22

POSSICK PA, GELLING GA, KEY MM. Fibrous glass dermatitis. *Am Ind Hyg Ass* 1970 31 : 12-15

REINHARDT CF. Toxicology of aramid Fibers. In *Proceedings of the National Workshop on substitutes for asbestos*. United States Environmental Protection Agency (US EPA), July 14-16th, 1980, pp. 443-4

RYCROFT RJG, CALNAN CD. Dermatitis from slimicides in a paper mill. *Contact Dermatitis* 1980 6 : 285-9

SCHNEIDER T, STOKHOLM J. Accumulation of fibers in the eyes of workers handling man-made mineral fiber products. *Scand J Environ Health* 1981 7 : 271-6

SIEBERT WJ. Fiberglass health hazard investigation. *Ind Med Surg* 1942 11 : 6-9

STAM-WESTERVELD EB : Man-made vitreous fibers : glass fiber and rock wool dermatitis. In P Van der Valk, HI Maibach (Eds) : *The irritant contact dermatitis syndrome*. 1996, pp. 121-6

STAM-WESTERVELD EB, COENRAADS PJ, VAN DER VALK PGM, DE JONG MCJM, FILDER V. Rubbing test responses of the skin to man-made mineral fibres of different diameters. *Contact Dermatitis* 1994 31 : 1-4

STOKHOLM J, NORN M, SCHNEIDER T. Ophthalmologic effects of man-made mineral fiber. *Scand J Work Environ Health* 1982 8 : 185-9

SULZBERGER MB, BAER BL. The effects of fiberglass on animal and human skin. *Ind Med* 1942 11 : 482-84

TARVAINEN K, JOLANKI R, FORSMAN-GRÖNHOLM L, ESTLANDER T, PFÄFFLI P, JUNTUNUN J, KANERVA L. Exposure, skin protection and occupational skin diseases in the glass-fibre-reinforced plastics industry. *Contact Dermatitis* 1993 29 : 119-27

TARVAINEN K, KANERVA L, TUPASELA O, GRENQVIST-NORDEN B, JOLANKI R, ESTLANDER T, KESKINEN H. Allergy from cellulase and xylanase enzymes. *Clin Exp Allergy* 1991 21 : 609-15

THESTRUP-PEDERSEN K, BACH B, PETERSEN R. Allergic investigation, in patients with the sick building syndrome. *Contact Dermatitis* 1990 23 : 53-55

THRIENE B, SOBOTKA A, WILLER H, WEIDHASE J. Man-made mineral fibre board in buildings : health risks caused by quality deficiencies. *Toxicol Lett* 1996 88 : 299-303

TOFFOLETTO F, CORTONA G, FELTRIN G, BAJ A, GOGGI E, CECCHETTI R. Occupational contact dermatitis from amine-functional methoxysilane in continuous-glass-filament production. *Contact Dermatitis* 1994 **31** : 320-1

TRETHOWAN W, BURGE PS, ROSSITER CE, HARRINGTON JM, CALVERT IA. Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 1995 **52** : 97-104

VERBECK SJA, BUISE-VAN UNNIK EMM, MALTEN K. Itching in office workers from glass fibers. *Contact Dermatitis* 1981 **7** : 354

WIKSTRÖM K. Allergic contact dermatitis caused by paper. *Acta Derm Venereol* 1969 **49** : 547-51

6

Effets sur la santé humaine Autres causes de décès

Laine de roche/laitier	269
Mortalité toutes causes confondues	269
Mortalité par causes spécifiques	269
Laine de verre	271
Mortalité toutes causes confondues	271
Mortalité par causes spécifiques	272
Filaments continus	272
Mortalité toutes causes confondues	272
Mortalité par causes spécifiques	272
Autres fibres	274
Expositions mixtes	274
Mortalité toutes causes confondues	274
Mortalité par causes spécifiques	274
Conclusion	275
Références	275

Les seules études disponibles proviennent des études de mortalité analysées dans les chapitres 3 et 4. Ces études de cohorte sont centrées sur le risque de cancer ou sur les pathologies respiratoires non malignes. Les résultats concernant les autres causes de décès ne sont donc pas systématiquement mentionnés, les regroupements utilisés peuvent différer d'une étude à l'autre, ce qui rend les comparaisons difficiles. Les principaux résultats sont présentés, comme précédemment, par type de fibre.

Laine de roche/laitier

Mortalité toutes causes confondues

Tableau 6-1 Laine de roche et de laitier - Mortalité toutes causes confondues

	Décès observés	SMR _N	IC à 95 %
C.M. Europe	2 258	118	113-123
Boffetta <i>et al.</i> 1995			
durée emploi < 1 an	956	145	136-154
durée emploi ≥ 1 an	1 281	104	98-110
C.M. USA			
Marsh <i>et al.</i> 1996a			
Cohorte-N	781	101	94-108
Cohorte-O	237	109	96-124

Dans la cohorte européenne, la mortalité toutes causes est significativement supérieure à celle de la population de référence. Cette mortalité élevée est cependant limitée aux travailleurs à court terme. Pour les travailleurs employés au moins 1 an, le SMR n'est pas significativement différent de 100.

Dans la cohorte américaine, les SMR, non significatifs, sont légèrement supérieurs à 100 dans les deux sous-cohortes. Les SMR calculés à partir de taux de mortalité locaux, qui ne sont disponibles que pour la période 1960-1989, sont légèrement diminués (Cohorte-O : SMR_L = 102, IC = 89-117, 210 décès ; Cohorte-N : SMR_L = 100, IC = 93-108, 707 décès).

Mortalité par causes spécifiques

Dans la cohorte européenne, des SMR significativement élevés sont observés pour les troubles mentaux, la cirrhose du foie et les causes externes de décès, particulièrement le suicide.

Tableau 6-2 Laine de roche et de laitier - Mortalité par causes spécifiques

	SMR _N (décès observés) IC à 95 %				
	Cirrhose du foie	Causes externes	Suicide	Troubles mentaux	Néphrite, néphrose
C.M. Europe	168* (71)	164* (334)	171* (135)	282* (50)	NP
Boffetta <i>et al.</i> 1995	131-212	147-183	143-202	209-372	NP
durée emploi < 1 an	271* (43) 196-365	215* (196) 186-247	207* (77) 163-258	467* (29) 313-671	NP
durée emploi ≥ 1 an	108 (28) 72-156	125* (137) 105-148	142* (58) 108-184	187* (21) 115-285	NP
C.M. USA					
Marsh <i>et al.</i> 1996b					
Cohorte-N	71 (14) 39-119	82 (70) 64-104	58 (10) 28-107	NP	204* (12) 105-356
Cohorte-O	103 (5) 33-240	82 (13) 44-140	25 (1) 1-139	NP	441* (7) 117-908

* p ≤ 0,05

La mortalité élevée par cirrhose du foie est limitée aux travailleurs à court terme (durée d'emploi < 1 an : SMR = 271 ; durée d'emploi ≥ 1 an : SMR = 108).

Pour les troubles mentaux et les causes externes de décès, bien que les SMR soient plus élevés pour les travailleurs totalisant moins d'un an d'emploi, des excès significatifs sont également observés pour les travailleurs à plus long terme. Cependant, aucune relation n'est observée avec le temps écoulé depuis l'embauche, et les SMR ont tendance à diminuer lorsque la durée d'emploi augmente.

Aucun excès n'est observé pour la cirrhose du foie et les causes externes de décès dans la cohorte américaine. Les résultats concernant la mortalité par troubles mentaux ne sont pas présentés. L'utilisation d'une population de référence locale (période 1960-1989) donne des résultats similaires. Dans la Cohorte-N, les SMR basés sur les taux locaux sont de 90 (IC = 48-154, 13 décès) pour la cirrhose du foie, 90 (IC = 69-115, 63 décès) pour les causes externes de décès et 60 (IC = 27-114, 9 décès) pour le suicide. Dans la Cohorte-O, ces SMR sont respectivement de 91 (IC = 19-266, 3 décès), 61 (IC = 26-120, 8 décès) et 32 (IC = 1-178, 1 décès).

En revanche, la mortalité par néphrite et néphrose est significativement élevée. Les SMR basés sur les taux nationaux sont de 204 pour la Cohorte-N et de 441 pour la Cohorte-O. Les SMR calculés à partir de taux locaux (période 1960-1989) sont respectivement de 202 (IC = 101-361, 11 décès) et 258 (IC = 70-660, 4 décès).

Cette mortalité élevée par néphrite et néphrose se retrouve dans toutes les usines sauf une et les SMR augmentent avec le temps écoulé depuis l'embauche. Cependant, une analyse plus détaillée montre que le risque de néphrite ou néphrose est surtout élevé pour les travailleurs avec une courte durée d'emploi (< 2 ans) et embauchés après l'âge de 35 ans. Les SMR observés pour les travailleurs totalisant au moins 5 ans d'emploi restent cependant élevés (Cohorte-N : SMR = 190, IC = 70-414, 6 décès ; Cohorte-O : SMR = 208, IC = 25-751, 2 décès)

Dans l'étude européenne les résultats concernant les décès par néphrite et néphrose ne sont pas présentés.

Laine de verre

Mortalité toutes causes confondues

Dans l'étude européenne, la mortalité toutes causes est significativement supérieure à celle de la population de référence, particulièrement pour les travailleurs de courte durée.

La mortalité toutes causes, également supérieure à celle de la population de référence, n'est présentée que pour l'ensemble de la cohorte C.M. USA, sans distinguer les travailleurs de la production de laine de verre.

Le SMR toutes causes observé dans la cohorte canadienne est en revanche significativement inférieur à 100.

Tableau 6-3 Laine de verre - Mortalité toutes causes confondues

	Décès observés	SMR _N	IC à 95 %
C.M. Europe	1 936	107	103-112
Boffetta <i>et al.</i> 1995			
durée emploi < 1 an	170	136	116-158
durée emploi ≥ 1 an	1 679	105	100-110
C.M. USA	NP	NP	NP
Marsh <i>et al.</i> 1990			
ensemble cohorte	5 806	103	100-106
Canada	157	84	71-98
Shannon <i>et al.</i> 1987			

Mortalité par causes spécifiques

La mortalité par causes spécifiques n'est pas présentée pour les travailleurs de la production de laine de verre de l'étude C.M. USA.

La sous-cohorte de travailleurs de la production de laine de verre de l'étude européenne (Boffetta *et al.* 1995) présente une mortalité par cardiopathies ischémiques significativement élevée ($SMR_N = 109$, IC = 100-118, 580 décès). L'excès est plus important pour les travailleurs à court terme (durée d'emploi < 1 an : $SMR_N = 161$, IC = 119-213 ; durée d'emploi ≥ 1 an : $SMR_N = 105$, IC = 96-114). Un SMR significativement élevé est cependant observé pour les durées d'emploi supérieures à 20 ans ($SMR_N = 133$, IC = 103-169). Aucune relation n'est observée avec le temps écoulé depuis l'embauche.

Dans la cohorte canadienne (Shannon *et al.* 1987), aucun excès ou déficit significatif n'est mis en évidence. Les SMR correspondant aux cardiopathies ischémiques ne sont pas spécifiquement présentés, mais la mortalité pour maladies de l'appareil circulatoire n'est pas augmentée ($SMR_L = 91$, IC = 69-118, 57 décès, pour les travailleurs de l'usine ; $SMR_L = 99$, IC = 59-156, 18 décès, pour les emplois mixtes usine-bureau).

Filaments continus

Mortalité toutes causes confondues

L'estimation des SMR par cause de décès dans l'étude C.M. USA n'a été effectuée que pour l'ensemble de la cohorte, sans distinction par type de fibres.

Comme ci-dessus pour les autres types de fibres, on observe, dans la sous-cohorte filaments continus de l'étude C.M. Europe, une mortalité significativement supérieure à celle de la population de référence, particulièrement élevée pour les travailleurs à court terme.

On observe dans les deux autres études une mortalité toutes causes confondues inférieure à la mortalité de la population générale.

Mortalité par causes spécifiques

Dans la sous-cohorte filaments continus de l'étude européenne (Boffetta *et al.* 1995) des SMR significativement élevés sont observés pour la cirrhose du foie

Tableau 6-4 Filaments continus - Mortalité toutes causes confondues

	Décès observés	SMR _N	IC à 95 %
C.M. Europe Boffetta <i>et al.</i> 1995	327	130	116-145
durée emploi < 1 an	114	162	134-195
durée emploi ≥ 1 an	191	122	105-140
C.M. USA Marsh <i>et al.</i> 1990	NP	NP	NP
Canada Shannon <i>et al.</i> 1990	82	76	60-94
Caroline du Sud Chiazze <i>et al.</i> 1997, Watkins <i>et al.</i> 1997	598	94	87-102

(SMR = 247, IC = 160-365, 25 décès) et les causes externes de décès (SMR = 187, IC = 146-236, 71 décès). La mortalité pour ces causes est significativement élevée à la fois pour les travailleurs à court terme (moins d'un an d'emploi) et à long terme (un an d'emploi ou plus). Les travailleurs à long terme présentent également une mortalité par cardiopathies ischémiques significativement élevée (SMR = 139, IC = 105-182, 54 décès).

Ces résultats ne semblent pas confirmés par les deux autres cohortes de travailleurs de la production de filaments continus pour lesquelles des résultats sont disponibles.

Dans l'étude canadienne (Shannon *et al.* 1990), les causes détaillées de décès ne sont pas présentées, mais des déficits sont observés pour les maladies de l'appareil circulatoire (SMR = 65, IC = 44-93, 29 décès), de l'appareil digestif (SMR = 17, IC = 0-95, 1 décès) et pour les causes externes de décès (SMR = 85, IC = 49-136, 17 décès).

Dans la cohorte de Caroline du Sud (Chiazze *et al.* 1997 ; Watkins *et al.* 1997), aucun excès significatif n'est observé pour la cirrhose du foie (SMR = 118, IC = 72-182, 20 décès), ou pour les causes externes de décès (SMR = 89, IC = 73-107, 111 décès). La mortalité par cardiopathies ischémiques est significativement diminuée (SMR = 75, IC = 62-90, 113 décès). Aucun excès de décès par néphrite ou néphrose n'est observé dans cette cohorte.

Autres fibres

La seule étude disponible est l'étude finlandaise de travailleurs de la wollastonite (Huuskonen *et al.* 1983), qui ne présente de résultats que pour les grandes catégories de causes de décès (toutes causes, toutes causes naturelles, maladies de l'appareil circulatoire). Aucun excès ou déficit significatif n'est observé.

Expositions mixtes

Mortalité toutes causes confondues

Les SMR toutes causes sont significativement inférieurs à 100 dans les deux cohortes suédoises (Tableau 6-5).

Tableau 6-5 Expositions mixtes - Mortalité toutes causes confondues

	Décès observés	SMR _N	IC à 95 %
Suède – <i>Construction</i> Engholm <i>et al.</i> 1987	7 356	68	66-6
Suède – <i>Maisons préfabriquées</i> Gustavsson <i>et al.</i> 1992	554	89	82-97

Mortalité par causes spécifiques

La seule étude présentant des résultats détaillés pour différentes causes de décès concerne la cohorte de travailleurs de la fabrication de maisons préfabriquées (Gustavsson *et al.* 1992). Des SMR significativement inférieurs à 100 sont observés pour les maladies de l'appareil circulatoire (SMR = 84, IC = 74-94, 288 décès), particulièrement pour les cardiopathies ischémiques (SMR = 83, IC = 72-95, 208 décès). Un SMR de 132 (IC = 26-384), basé sur trois décès seulement, est observé pour les néphrites et néphroses. Aucun excès significatif n'est constaté.

Conclusion

Aucune augmentation de la mortalité pour les causes de décès étudiées n'apparaît associée de façon cohérente à l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante. Les résultats d'études concernant le même type de fibre sont souvent impossibles à comparer ou sont contradictoires.

L'excès de décès par néphrite ou néphrose, observé dans la cohorte américaine de travailleurs de la production de laine de roche et de laitier, est cependant intéressant car un effet direct de l'exposition aux fibres, composées de silicates, est plausible. Plusieurs études ont en effet mis en évidence des associations entre exposition à des composés de la silice et pathologie rénale (Goldsmith & Goldsmith 1993 ; Nuyts *et al.* 1995). D'autres interprétations sont néanmoins également vraisemblables. Dans l'étude américaine, la mortalité par néphrite et néphrose est plus élevée parmi les travailleurs de courte durée. Il est donc possible que les caractéristiques particulières de ces travailleurs (comportement, mode de vie) ou des expositions subies en dehors de la production de laine de roche/laitier puissent en partie expliquer l'excès observé. Cependant, le risque reste élevé chez les travailleurs à long terme. L'exposition à des métaux néphrotoxiques (plomb, cadmium, arsenic) a été également rapportée dans certaines usines, sans être toutefois bien documentée.

Les données disponibles dans les autres études ne permettent ni d'écarter ni de confirmer cet excès, et son interprétation reste difficile, en particulier en l'absence de données publiées concernant cette pathologie dans la cohorte européenne.

RÉFÉRENCES

BOFFETTA P, SARACCI R, FERRO G, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, CHERRIE J, FRENTZEL-BEYME R, HANSEN J, HEMMINGSON T, OLSEN J, PLATO N, TEPPLO L, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCCHETTI C. IARC historical cohort study of man-made vitreous fibre production workers in seven european countries. Extension of the mortality and cancer incidence follow-up until 1990. IARC Internal Report 95/003, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1995

BOFFETTA P, SARACCI R, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, CHERRIE J, FERRO G, FRENTZEL-BEYME R, HANSEN J, OLSEN J, PLATO N, TEPPLO L, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCCHETTI C. Cancer mortality among man-made vitreous fiber production workers. *Epidemiology* 1997 8 : 259-268

- CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. I. White men. *J Occup Environ Med* 1997 **39** : 432-441
- ENGHOLM G, ENGLUND A, FLETCHER AC, HALLIN N. Respiratory cancer incidence in Swedish construction workers exposed to man-made mineral fibres and asbestos. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 663-675
- GOLDSMITH JR, GOLDSMITH DF. Fiberglass or silica exposure and increased nephritis or ESRD (end-stage renal disease). *Am J Ind Med* 1993 **23** : 873-881
- GUSTAVSSON P, PLATO N, AXELSON O, BRAGE HN, HOGSTEDT C, RINGBÄCK G, TORNLING G, WINGREN G. Lung cancer risk among workers exposed to man-made mineral fibers (MMMMF) in the Swedish prefabricated house industry. *Br J Ind Med* 1992 **21** : 825-834
- HUUSKONEN MS, JÄRVISALO J, KOSKINEN H, NICKELS J, RÄSÄNEN J, ASP S. Preliminary results from a cohort of workers exposed to wollastonite in a Finnish limestone quarry. *Scand J Work Environ Health* 1983 **9** : 169-175
- MARSH G, STONE R, YOUK A, SMITH T, QUINN M, HENDERSON V, SCHALL L, WAYNE L, LEE K. Mortality among United States rock wool and slag wool workers : 1989 update. *J Occup Health Safety* 1996 **12** : 297-312
- MARSH GM, ENTERLINE PE, STONE RA, HENDERSON VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers : 1985 follow-up. *J Occup Environ Med* 1990 **32** : 594-604.
- MARSH GM, STONE RA, YOUK AO, HENDERSON VL, SCHALL LC, WAYNE LA, LEE KY. NAIMA mortality surveillance program for the US cohort of fiber glass, rock wool and slag wool workers. Mortality patterns among rock wool and slag wool workers : 1989 update. Final report. Pittsburgh, Department of Biostatistics, University of Pittsburgh, 1996
- NUYTS GD, VAN VLEM E, DE LEERSNIJDER D, D'HAESE PC, ELSEVIERS MM, DE BROE ME. New occupational risk factors for chronic renal failure. *Lancet* 1995 **346** : 7-11
- SHANNON HS, JAMIESON E, JULIAN JA, MUIR DCF, WALSH C. Mortality experience of Ontario glass fibre workers extended follow-up. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 657-662
- SHANNON HS, JAMIESON E, JULIAN JA, MUIR DCF. Mortality of glass filament (textile) workers. *Br J Ind Med* 1990 **47** : 533-536
- WATKINS DK, CHIAZZE L, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. II. Women and minorities. *J Occup Environ Med* 1997 **39** : 548-555

7

Physiopathologie expérimentale

Introduction	281
Moyens d'étude	283
Études sur animal entier	283
Études sur cellules isolées	288
Études acellulaires	288
Échantillons étudiés	289
Type de fibres	289
Caractéristiques des échantillons utilisés	289
Pathologies résultant d'études expérimentales in vivo avec des laines d'isolation	289
Laines de verre et fibres de verre	289
Études par inhalation	296
Études par instillation intratrachéale	299
Études par inoculation intrapleurale	299
Études par inoculation intrapéritonéale	304
Étude de la charge pulmonaire dans les expérimentations par inhala- tion	304
Études réalisées avec des fibres « microfibrés »	305
Laine de roche	307
Études par inhalation et instillation intratrachéale	307
Inoculation intracavitaire	311
Laine de laitier	311
Études par inhalation et installation intratrachéale	311
Études réalisées par inoculation intracavitaire	315
Filaments de verre	315

Pathologies résultant d'études expérimentales in vivo avec des fibres de céramique	318
Études réalisées par inhalation	318
Études réalisées par instillation intratrachéale	327
Études réalisées par inoculation intracavitaire	328
Conclusions sur les résultats obtenus avec les laines d'isolation et les céramiques	330
Laines de verre et fibres de verre	331
Laine de roche et laine de laitier	332
Fibres de céramique	332
Commentaires sur les études réalisées par inhalation	334
Commentaires sur la rétention des fibres dans le poumon, après inhala- tion	336
Pathologies résultant d'études expérimentales in vivo avec d'autres fibres	341
Toxicité des fibres de para-aramide	341
Déposition et rétention	341
Toxicité par inhalation	342
Instillation intratrachéale	342
Injection péritonéale	342
Toxicité des fibres de cellulose	343
Devenir des fibres inhalées	343
Généralités	343
Notion de biopersistance	345
Moyens d'étude du devenir des fibres inhalées	346
Exposition	347
Mesure et expression de la rétention	348
Interprétation des données	348
Dissolution des fibres	349
Clairance des fibres en fonction des dimensions	350
Études réalisées avec des fibres calibrées	350
Comparaison entre MMVF et amiante	351
Études réalisées après exposition de courte durée	352

Questions sur la dissolution des fibres « longues »	353
Relations entre biopersistence et solubilité in vitro	355
Conclusions sur les études expérimentales chez l'animal	358
Études sur les mécanismes d'action au niveau cellulaire	359
Évaluation des effets génotoxiques et carcinogènes des FMA in vitro et in vivo	359
Systèmes in vitro utilisés pour étudier l'endommagement de l'ADN dans les cellules de mammifères ou les procaryotes (mis à part la mutagenèse)	360
Analyse des mutations géniques	360
Systèmes cellulaires étudiant le potentiel clastogène par analyse des anomalies chromosomiques	361
Études de l'aneuploïdie et de la polyplôïdie	361
Résultats obtenus avec les FMA : génotoxicité	361
Endommagement de l'ADN cellulaire et mutations géniques	361
Anomalies chromosomiques	362
Mitoses anormales et aneuploïdie	363
Transformation cellulaire provoquée par les FMA	363
Discussion	364
Références	365
Annexes	381
Echelles de gradation des anomalies pathologiques	381
Réactions inflammatoires et fibres	381
Introduction	381
Développement expérimental d'une réaction inflammatoire	383
Production ex vivo et in vitro de molécules inflammatoires	384
Réactions inflammatoires nocives	388

Introduction

Un certain nombre de maladies inflammatoires, fibrogéniques ou cancéreuses, sont induites par l'exposition de l'homme ou de l'animal à des fibres d'amiante. Les mécanismes par lesquels les fibres induisent ces maladies ne sont pas complètement élucidés. Les résultats de nombreux travaux font penser que la structure « fibre » de l'amiante est un élément pathogénique important, au même titre que certaines de ses caractéristiques chimiques (Everitt 1994 ; Davis & Donaldson 1993 ; Gilmour *et al.* 1995). En conséquence, toute nouvelle fibre proposée comme substitut à l'amiante ou pour tout autre usage, doit être soupçonnée, a priori, d'être pathogène en raison de sa structure, ce qui n'empêche pas d'analyser les possibles conséquences de ses caractéristiques physicochimiques. La reconnaissance de cette pathogénicité sur l'homme est difficile, car une caractéristique des maladies induites par les fibres (reconnue dans le cas de l'amiante) est la longue période de latence qui précéderait leur apparition. Ainsi, pour renforcer ou atténuer les soupçons portés sur les fibres dans le cadre de leur danger pour la santé de l'homme, il a semblé utile de comparer les caractéristiques physicochimiques et les effets expérimentaux des fibres (anciennes ou nouvelles) utilisées en remplacement de l'amiante (MMVF : *man made vitreous fibres* et fibres organiques telles que le Kevlar®), aux fibres d'amiante ; la comparaison a porté sur les effets observés chez l'animal, et *in vitro* sur des cellules et des molécules isolées.

Les méthodes développées ont visé à étudier le risque associé aux expositions par inhalation. Par référence à ce qui avait été observé avec les fibres d'amiante, le risque de fibrose pulmonaire, de cancer du poumon et de la plèvre a été particulièrement exploré. Cette approche est un peu restrictive, en ce sens qu'elle ne concerne, a priori, que les pathologies respiratoires. On peut suggérer qu'il y aura intérêt à recommander de ne pas limiter les études sur la physiopathologie des fibres de remplacement au système respiratoire, surtout en raison du développement de fibres vitreuses solubles en milieu biologique. En effet, les produits solubilisés peuvent, le cas échéant, atteindre d'autres organes.

Les expérimentations animales ont essentiellement porté sur le potentiel carcinogène des fibres après exposition par inhalation, inoculation intrapleurale ou intrapéritonéale pour étudier plus spécifiquement le mésothéliome, ou par instillation intratrachéale. Les études par inhalation ont, dans certains cas, évalué le potentiel fibrosant. Afin de réduire les études chez l'animal et de comprendre les mécanismes d'action aux niveaux cellulaire et moléculaire, de nombreux modèles alternatifs *in vitro* ont été développés. Ces systèmes sont, soit aspécifiques, utilisant des bactéries ou des types cellulaires eucaryotes

préalablement exploités pour étudier la carcinogenèse chimique ou physique (radiations), soit plus directement représentatifs de la carcinogenèse respiratoire (cellules trachéales, épithéliales pulmonaires, et cellules mésothéliales pleurales).

Les échantillons utilisés dans les expérimentations provenaient de sources diverses. Ils ont fait l'objet de traitements (broyage, sélection de taille) destinés à sélectionner le mieux possible des fibres de dimensions compatibles avec un dépôt dans l'appareil respiratoire. Les échantillons de MMVF comportent des particules non fibreuses en nombre parfois élevé. Le plus souvent, des fibres d'amiante étaient utilisées comme référence positive, les contrôles étant des animaux exposés selon les mêmes conditions, mais en l'absence de fibres. Il est recommandé, pour des études de carcinogenèse de pratiquer, en plus des contrôles non traités, des contrôles « négatifs » exposés à des agents chimiques non carcinogènes, les plus proches possibles des agents à tester. Cependant, dans le cas des fibres, ces contrôles ne sont pas identifiés. Parfois, surtout pour les études par inoculation intrapéritonéale où des tumeurs spontanées peuvent être observées, on utilise une particule non fibreuse, le dioxyde de titane (TiO₂).

Les mécanismes qui conduisent aux maladies induites par les fibres, bien qu'ils ne soient pas complètement définis, ont été très étudiés avec les fibres d'amiante et un certain consensus existe ; cette compréhension mécanistique repose sur de nombreuses données résultant d'expériences faites *in vivo* et *in vitro* avec divers types de fibres. Les effets cellulaires et moléculaires induits par des fibres sur un organisme humain ou animal sont sous la dépendance du nombre de fibres déposées dans les poumons et les voies aériennes, et des caractéristiques physicochimiques des fibres ; ces caractéristiques, taille, durabilité, propriétés de surface, biopersistance, etc (Davis & Donaldson 1993), conditionnent, non seulement les effets des fibres, mais aussi la quantité de fibres qui atteignent les tissus, la concentration tissulaire qui en résulte, et son devenir.

Dans la mesure où notre exposé des résultats expérimentaux obtenus avec les fibres aura en filigrane ceux observés avec les fibres d'amiante, nous soulignerons, pour chaque modèle expérimental utilisé, l'analogie recherchée avec un mécanisme reconnu ou fortement suggéré dans la pathogénicité de l'amiante. Un point important dans l'interprétation des résultats, souvent souligné pour l'amiante, est la distinction entre évaluation d'effets expérimentaux (*hazard assessment* des Anglo-Saxons) et évaluation de risques (*risk assessment*) ; dans le premier cas, il n'est pas tenu compte des conditions environnementales qui accompagnent l'exposition de l'homme aux fibres (par exemple injection intrapéritonéale de fibres à un animal ou mise en contact de cellules isolées avec des fibres) ; dans le second cas, en revanche, le modèle animal tente de se rapprocher le plus possible des conditions d'expositions humaines aux fibres.

Moyens d'étude

Études sur animal entier

Les études expérimentales ont été réalisées principalement chez le rat et, à une bien moindre échelle, chez le hamster, occasionnellement chez le singe ; de même à notre connaissance, très peu d'études ont porté sur la souris. Les animaux ont été exposés aux fibres selon différentes méthodologies : inhalation, instillation intratrachéale ou inoculation dans la cavité pleurale ou péritonéale. Deux méthodes sont employées pour l'exposition par inhalation : en chambre d'empoussiéage (corps entier)¹ ou par voie nasale² (nez seul). La première méthode, qui représente la situation la plus proche de celle connue par l'homme, a fait l'objet de critiques en raison de l'imprécision sur la dose de particules réellement inhalée par les animaux. Toutefois, elle pourrait permettre de détecter des effets associés non pulmonaires (irritation oculaire par exemple). La seconde méthode, dans laquelle les animaux sont immobilisés pendant la période d'exposition et respirent l'aérosol de fibres canalisées, permet de connaître avec une meilleure précision la quantité de fibres inhalée par les animaux. Si l'exposition par inhalation a l'avantage d'être similaire à la situation que l'on rencontre chez l'homme, il faut constater que la fréquence des tumeurs observée chez l'animal reste faible, surtout pour le mésothéliome pleural, comme cela sera montré plus loin. Pour observer, le cas échéant, une augmentation statistiquement significative de la survenue de tumeurs chez des animaux traités, par rapport à des groupes contrôles, il est nécessaire d'exposer un assez grand nombre d'animaux. Par exemple, dans une population animale présentant un pourcentage de cancers spontanés de 2 %, ce qui représente une valeur de tumeurs pulmonaires couramment observée chez le rat, une augmentation des cancers d'un facteur 3,5 sera statistiquement significative si le nombre d'animaux est de 100. En deçà de ce nombre, l'étude n'aura pas suffisamment de puissance pour mettre en évidence un excès (voir Signification et puissance statistiques, chapitre 3).

En général, les concentrations en fibres utilisées dans les études par inhalation sont très supérieures à celles qui ont pu être trouvées dans des expositions chez l'homme ; cependant, la quantité de fibres effectivement retenue dans le poumon est très inférieure à celle qui est présente dans l'aérosol en raison des

1. Voir par exemple Gross *et al.* 1970 ; Lee *et al.* 1981 ; Le Bouffant *et al.* 1987 et 1984 ; Moorman *et al.* 1988 ; Wagner *et al.* 1984 ; Davis *et al.* 1984 ; Pigott *et al.* 1981.

2. Voir par exemple Smith *et al.* 1987 ; Hesterberg *et al.* 1993 ; Muhle *et al.* 1987 ; Mast *et al.* 1994.

phénomènes d'épuration (Morgan *et al.* 1975) (voir Annexe au chapitre 2, p.97) et d'ingestion. La fraction retenue varie selon la méthode d'inhalation et la concentration ; elle évolue avec le temps. Bien qu'il soit difficile de chiffrer globalement cette fraction, on peut approximativement considérer qu'elle ne dépasse pas quelques pour cents de ce qui a été inhalé dans un délai de 1 mois après une exposition (Roggli & Brody 1984 ; Roggli *et al.* 1987).

Lors de travaux les plus récents réalisés par inhalation, nez seul, les expérimentateurs se sont préoccupés d'employer des concentrations maximales d'aérosols à des fins de détermination du potentiel carcinogène, qui n'affectent pas l'animal autrement que par des effets carcinogènes. Cette dose correspond à la MTD (*Maximum Tolerated Dose*), terme parfois remplacé, plus récemment, par dose minimale toxique (*Minimally Toxic Dose*) (Hesterberg *et al.* 1996a ; Morrow *et al.* 1996). Actuellement, il n'y a pas consensus pour savoir si cette MTD a une valeur prédictive pour la détermination du risque (McConnell 1995) mais elle permet d'évaluer un potentiel toxique. Hesterberg *et al.* (1996a) et Morrow *et al.* (1996) ont repris les différentes définitions de la MTD au cours du temps (réduction de poids ou de survie de l'animal inférieure à 10 % ; absence de modification des fonctions métaboliques et de clairance dans l'organe cible). Actuellement on considère, selon les critères définis par le National Toxicology Program (États-Unis), que cette dose est la dose maximale qui produit un minimum d'interférences avec les mécanismes de défense pulmonaires, selon des critères fondés sur la clairance des particules (Vu *et al.* 1996). La concentration maximale de l'aérosol est donc en principe déterminée pour atteindre cette dose. Ainsi, la notion de MTD se fonde sur des principes de pharmacocinétique ; elle est assez mal définie pour ce qui concerne les méthodes quantitatives permettant de connaître cette dose. Aucune formulation universelle n'existe aujourd'hui. Ainsi, Mauderly *et al.* (1990) suggèrent qu'une altération de la clairance existe s'il n'y a pas proportionnalité entre la concentration en aérosol et la charge pulmonaire. Dans une étude récente, Hesterberg *et al.* (1996a) ont exposé des rats pendant 13 semaines à des fibres de verre (nez seul, 6 h/jour, 5 j/semaine) à 5 concentrations de fibres de type MMVF10 (3, 16, 30, 45 et 60 mg/m³), et ont étudié différents paramètres dont l'épuration de billes de polystyrène, introduites par inhalation intratrachéale selon la méthode de Oberdorster *et al.* (1993). Les rats étaient sacrifiés 7, 13, 19 et 23 semaines après le début de l'exposition et différentes analyses étaient pratiquées : charge pulmonaire en fibres, clairance des microsphères, analyse cellulaire et biochimique du fluide broncho-alvéolaire et prolifération cellulaire dans les voies aériennes profondes. Les résultats indiquent que la dose de 30 mg/m³ est la dose appropriée la plus élevée pour réaliser des études chroniques par inhalation chez le rat. Pour cette dose, les auteurs ont constaté une diminution des mécanismes de défense pulmonaire, démontrée par une réduction de la clairance des microsphères d'environ 32 % (sur la base de la demi-vie en jours). Une inflammation chronique était observée : afflux de macrophages et fibrose minimale (microgranulomes) 13 semaines après le début de l'exposition, agrégation de

macrophages observée seulement avec des doses élevées (45 et 60 mg/m³), ce qui suggère que la clairance est réduite à ces concentrations. Une toxicité pulmonaire apparaissait dès la dose de 16 mg/m³ par une augmentation des protéines dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et une stimulation de la prolifération cellulaire après 13 semaines d'exposition. Cependant, ces modifications étaient transitoires puisqu'un retour à des valeurs normales était observé après une période de 10 semaines post-exposition.

En parallèle à l'exposition par inhalation, d'autres méthodes ont été appliquées afin d'exposer les cellules, *in vivo*, à des quantités plus importantes de fibres, sans altérer le temps de survie des animaux. Ainsi, des expérimentations ont été réalisées par instillation intratrachéale ou inoculation intrapleurale³ de fibres, afin de déterminer respectivement la réponse des cellules bronchiques et/ou pulmonaires, et mésothéliales. Ces méthodes ne représentent pas des voies d'exposition physiologiques. Cependant, elles permettent de déterminer la réponse cellulaire dans l'hypothèse où les particules ont atteint les cellules bronchiques ou pleurales. L'inoculation intrapleurale est particulièrement intéressante lorsque l'on veut étudier la réponse des cellules mésothéliales. L'hypothèse d'une translocation des fibres vers la plèvre est valide car des études de biométrie ont montré, dans le cas d'exposition à l'amiante, chez l'homme, le dépôt de fibres au niveau de la plèvre (Sebastien *et al.* 1980 ; Boutin *et al.* 1996) ; dans le cas de fibres MMVF, une migration des fibres dans l'espace interpleural après inhalation chez le rat a été observée (Gelzleichter *et al.* 1996a). Par analogie anatomique, et pour des raisons de faisabilité, l'inoculation intrapéritonéale⁴ a été également pratiquée pour l'évaluation d'un potentiel carcinogène des fibres. On peut regretter que le transfert des fibres inhalées, vers la cavité péritonéale, n'ait pas été étudié, ni les caractéristiques physiologiques et métaboliques respectives des cellules mésothéliales péritonéales et pleurales. Réciproquement, peu d'études ont, à notre connaissance, été effectuées pour déterminer si les fibres inoculées dans la cavité péritonéale (ou pleurale) migraient vers le poumon. On mentionnera toutefois un article de Morgan *et al.* (1993a) qui, après inoculation intrapéritonéale de 1 mg de fibres de verre radiomarquées (²⁴Na) chez le rat Fischer 344, considèrent que les fibres s'attachent très rapidement aux organes de la paroi abdominale. Après 2 heures, 35 % des fibres étaient retrouvées dans le lavage péritonéal, mais à 48 heures seulement 2 % étaient présentes. Peu de macrophages étaient chargés en fibres (0,1 %, 48 heures après injection). Cette dernière observation semble liée à la voie d'inoculation car les auteurs précisent qu'une situation différente est observée quand les mêmes fibres sont instillées par voie intratrachéale où, même à des temps excédant un

3. Voir par exemple Stanton *et al.* 1977, 1981 ; Monchaux *et al.* 1981 ; Wagner *et al.* 1984.

4. Voir par exemple Pott *et al.* 1987 ; Smith *et al.* 1987 ; Davis *et al.* 1984 ; Pigott et Ishmael 1981.

an après administration, des fibres étaient toujours présentes dans les macrophages. Les auteurs ont également étudié l'association des fibres aux autres organes, par comptage de la radioactivité associée ; ils ont constaté que le contenu variait dans l'ordre suivant : tractus gastro-intestinal > foie > squelette > tractus uro-génital > rate > reins. Les fibres utilisées étaient des fibres de verre X7779, contenant 4,3 % d'aluminium, d'environ 2 µm de diamètre, calibrées par coupures (enrobage dans un plastic, tronçonnage, élimination du plastic par incinération à basse température dans un plasma à oxygène) aboutissant à des fibres ayant une longueur médiane de 16 µm (*count median length*) et une déviation géométrique standard d'environ 1,8 µm. Les auteurs précisent qu'ils ont tenu compte, dans l'interprétation de leurs résultats, de la solubilité du ^{24}Na (valeur estimée à 2,6 %) et les valeurs données sont corrigées de cette solubilité.

En utilisant la même technique de marquage de fibres de verre X7484, Collier *et al.* (1994a) confirment que pour de faibles doses (< 1,5 mg) les fibres sont principalement localisées dans la cavité péritonéale. Pour des doses plus importantes, une certaine proportion de fibres reste libre dans la cavité péritonéale, dans le délai de 48 heures de l'étude. Ces observations seront discutées plus en détail ultérieurement, dans le cadre de la réflexion sur le devenir des fibres.

L'administration de fibres par voie intratrachéale conduit à un dépôt dans l'appareil respiratoire, ainsi qu'à une excrétion par le tractus gastro-intestinal. Dans un essai utilisant les fibres calibrées marquées au ^{24}Na , Morgan *et al.* (1993b) ont instillé une dose de 1 mg, soit 3×10^6 fibres chez le rat. L'administration de fibres était faite au moyen d'une canule au-dessus de la première bifurcation des bronches. La masse de fibres restant après 48 heures dans le poumon était de 0,61 mg, et l'excrétion dans les fèces de 0,22 mg en 24 heures. On constate donc qu'une partie des fibres ainsi administrées est éliminée par voie digestive, selon un mécanisme qui reste à définir (expectoration ?). Une hypothèse similaire a été formulée pour expliquer la phase rapide de clairance observée dans les études d'inhalation chronique (Hesterberg *et al.* 1996a). Morgan *et al.* (1993b) ont en outre noté une grande dispersion dans la quantité de fibres déposées dans chaque animal ; celle-ci variait entre 0,34 et 0,90 mg, soit de $0,79 \times 10^6$ à $1,9 \times 10^6$ fibres par animal. La variabilité de ce paramètre indique que les animaux ne reçoivent pas une dose de fibres strictement équivalente.

Il ne semble pas que cette voie d'élimination des fibres MMVF soit spécifique de l'instillation intratrachéale. En effet, un travail de Morgan *et al.* (1980) montre que, immédiatement après inhalation de fibres de différentes dimensions marquées au ^{24}Na (exposition nez seul pendant environ 2 heures, concentrations < 1 ng/ml), la grande majorité des fibres déposées se retrouve dans le tractus gastro-intestinal (95 %). Dans ce travail, les auteurs montrent à l'inverse qu'une très faible partie des fibres contenues dans l'organisme (de 0,3 à 2 %) se trouve dans le poumon, immédiatement après exposition. Après

48 heures, 99 % des fibres sont retrouvés dans les fèces. La même tendance était décrite par Pitchard *et al.* (1985) qui, exposant des rats à des particules non fibreuses ($^{141}\text{CeO}_2$; 10 mg/m³; diamètre aérodynamique moyen 2,2 µm), obtenaient, 48 heures après la fin de l'exposition, 21 % dans le poumon et 77 % dans les fèces. Des résultats très différents étaient observés par instillation intratrachéale (4 mg/ml) puisque 80 à 90 % des particules étaient retrouvés dans le poumon, contre 5 à 20 % dans les fèces. Dans le travail de Morgan *et al.* (1993b) mentionné ci-dessus, le pourcentage de fibres était de 66 % et 8 %, respectivement, dans le poumon et les fèces. Ainsi, alors que la majorité des fibres instillées se retrouvent dans le poumon, une majorité de fibres inhalées se retrouvent dans le tractus gastro-intestinal.

Actuellement, de nombreux auteurs considèrent que l'exposition par inhalation représente la méthode d'exposition la plus justifiée pour étudier le potentiel toxique des fibres (voir, pour revue, McClellan *et al.* 1992; McConnell 1995). La méthode intratrachéale est considérée comme un second choix, alors que les méthodes d'implantation apparaissent comme non pertinentes, sauf dans le cadre d'études mécanistiques spécifiques (McConnell 1995); elles sont des voies artificielles, par lesquelles les mécanismes de clairance sont surchargés (*overloaded*) ou ignorés ce qui met en question leur intérêt pour l'évaluation d'un risque (McClellan *et al.* 1992). Les critiques faites ne sont pas toujours pertinentes pour juger de la supériorité d'une méthode par rapport à une autre; elles concernent parfois des problèmes méthodologiques (manque de standardisation, qualité des études) (McConnell 1995) qui ne peuvent pas faire rejeter ces méthodes sur la base de leur qualité intrinsèque. Davis *et al.* (1996) ont comparé le potentiel fibrosant et carcinogène de fibres d'amosite, de SiC et de microfibrilles JM100/475, par inhalation à long terme et inoculation intrapéritonéale chez le rat. Fibrose pulmonaire et tumeurs étaient observées par inhalation avec amosite et SiC, mais pas avec les fibres de verre, en dépit de la rétention d'un nombre total de fibres beaucoup plus élevé qu'avec les autres fibres. En revanche, par inoculation intrapéritonéale, des tumeurs étaient observées avec les fibres de verre et le pourcentage observé avec les deux autres types de fibres était aussi augmenté (environ $\times 2$). Les auteurs interprètent cette différence comme pouvant être liée à une réaction inflammatoire plus importante dans le péritoine en raison du plus grand nombre de fibres déposées (tout ce qui est injecté est déposé). Toutefois, les études portant sur la réaction inflammatoire provoquée par ce type de fibres étaient réalisées chez des espèces différentes pour l'inhalation (rat) et l'inoculation intrapéritonéale (souris). Si la méthode d'inhalation permet en effet la prise en compte des mécanismes d'épuration, on ne peut ignorer les différences inter-espèces, et l'extrapolation à l'homme des effets observés chez le rat mérite aussi quelques réserves, ne serait-ce que par les différences dans la structure de l'appareil respiratoire qui conditionne, par exemple, la sélection des particules inhalées selon leur dimension. Par ailleurs, on peut se demander s'il n'est pas intéressant de pouvoir déposer, dans le poumon d'animaux exposés, des fibres de dimensions non inhalables par

l'animal mais inhalables par l'homme ; ce point n'est pas forcément négatif. Carthew *et al.* (1992) ont constaté qu'il existait une bonne relation entre les résultats obtenus par l'inoculation intrapleurale et les données de l'épidémiologie ; et ces auteurs considèrent que cette voie d'exposition est tout à fait pertinente pour évaluer un potentiel tumorigène.

Études sur cellules isolées

Les études ont porté sur divers types cellulaires, qu'il s'agisse de modèles aspécifiques (bactéries...) utilisés pour étudier la toxicité de substances chimiques et développés pour comprendre les mécanismes d'action de l'amiante, ou de modèles plus spécifiques : macrophages, cellules mésothéliales, cellules épithéliales pulmonaires ont été employés. Les réponses cellulaires examinées dans la littérature se rapportent à l'analyse de différents mécanismes associés à la cytotoxicité, la réaction inflammatoire ou la génotoxicité.

Études acellulaires

Différentes études ont été réalisées afin de rechercher si les fibres vitreuses produisaient des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène. Le plus souvent, la molécule détectée était OH°. Les moyens de détection ont évolué au cours des dernières années. On peut citer les méthodes récentes de détection directe en résonance paramagnétique électronique, ou indirecte par la mesure de l'hydroxylation des bases d'ADN ou la détermination des cassures occasionnées dans des constructions plasmidiques.

Échantillons étudiés

Types de fibres

Différents échantillons ont été étudiés. On peut signaler qu'une évolution s'est faite au cours du temps, en raison de la mise à disposition de fibres permettant des études comparatives, à l'aide des mêmes échantillons. Schématiquement, jusque vers les années 1992, des échantillons d'origine très diverse étaient utilisés par les expérimentateurs. Les microfibrilles (JM100 et JM104 par exemple) étaient toutefois retrouvées dans plusieurs publications, permettant d'émettre des hypothèses sur les effets et les modes d'action. Ultérieurement, des échantillons MMVF 10, 11, 21 et 22, représentant des laines de verre, de roche et de laitier, et des céramiques ont été mis à disposition par la TIMA (Thermal Insulation Manufacturers Association).

Ce n'est que très récemment que l'on a disposé des résultats des expériences réalisées à l'aide de ces fibres. Il serait intéressant de savoir quelle est la représentativité de ces échantillons par rapport aux fibres commercialisées et pouvant être utilisées en milieu industriel ou par les consommateurs. Il manque, en particulier, l'ensimage par un liant organique, qui n'a été que très exceptionnellement ajouté aux fibres d'expérimentation (Tableau 7-1).

Caractéristiques des échantillons utilisés

Étant donné l'importance des caractéristiques physicochimiques et dimensionnelles des fibres pour l'interprétation des résultats expérimentaux, on résumera les types d'analyse qui ont été faites dans les différentes études expérimentales pour la préparation des échantillons. On trouvera plus loin (pp. 290-295) les correspondances avec les différentes études. Schématiquement, lorsque les échantillons ont été broyés, un broyeur à billes, à lame ou à anneau a été utilisé, lorsque cela était précisé (voir Tableau 7-1 qui résume les études par inhalation) ; le comptage et la mesure des dimensions des fibres MMVF pouvaient être réalisés en microscopie optique (MO) ou en microscopie électronique à balayage (MEB). Parfois, seulement les fibres WHO ($L/d \geq 3$; $L > 5 \mu\text{m}$; $\varnothing < 3 \mu\text{m}$) étaient comptabilisées. On peut noter que, pour les fibres d'amiante, les méthodes de métrologie font appel à l'analyse en microscopie électronique à transmission (MET) ou au MEB. Les longueurs et diamètres des fibres sont exprimées selon les auteurs, soit en dimensions arithmétique moyenne ou médiane, soit en dimension géométrique moyenne ; plus rarement en dimension nominale. Parfois, c'est le pourcentage de fibres dont la longueur (diamètre) est supérieure à une valeur donnée qui est indiquée. Une autre variable entre les études est le type de particules comptées (fibres, ou fibres et particules non fibreuses), fibres totales ou fibres WHO seulement.

Pathologies résultant d'études expérimentales in vivo avec des laines d'isolation

Laines de verre et fibres de verre

Il est souvent difficile de savoir, car cela n'est pas toujours précisé dans les articles, quelle est l'utilisation potentielle des fibres employées dans les expérimentations. Par souci de rigueur on conservera, dans ce chapitre, la dénomination trouvée dans les articles : laines de verre (LV), fibres de verre (FV) et, le cas échéant, microfibrilles.

Les premières études réalisées avec des fibres de verre l'ont surtout été avec des fibres de diverses origines, en utilisant différentes voies d'exposition : inhalation, instillation intratrachéale et inoculation intracavitaire. On trouvera une

Tableau 7-1a Caractéristiques des fibres de verre (FV) et laines de verre (LV) utilisées dans les études par inhalation chez le rongeur

Type de fibre	Méthode PF/GA/SE	Dose			Dimensions des fibres [†]		Référence
		f/ml	mg/m ³	NF	Longueur µm	Diamètre µm	
MMFG	broyeur à billes/ /chambre	nd	135	4,2 mg/m ³	moyenne 10	moyenne 0,5	Gross <i>et al.</i> 1970
LV Saint Gobain	broyage/Timbrell mark II/chambre	94(70)**	21(5)**	-	58 % > 10 ^d 89 % > 5 ^d (34 % > 10 ^d)** 68 % > 5 ^{d**}	-	Le Bouffant <i>et al.</i> 1987, 1984
FV	broyeur à billes/ /chambre	6 540 (424)	-	-	11,2 % > 5 ^d	1,2 ^{a,c} limites : 0,2-6,5	Lee <i>et al.</i> 1981
FG insulation OC	broyeur « ring mill »/ /chambre		13,9	0,4 mg/m ³	> 20	> 3,5	Moorman <i>et al.</i> 1988
FG insulation OC			13,9	0,4 mg/m ³	> 20	< 3,5	
FM series air filter media			14,9	0,4 mg/m ³	> 10	< 3,5	
Insulsafe II,	pas de broyage/Timbrell/ nez seul	100	10	600 p/ml	CML 37±48 ^c ; 99 % > 5 limites : 5-505	3,1 ^{a,c} ; 46 % < 1	Smith <i>et al.</i> 1987
Blowing Bldg insul avec phenol		100	12	3 800 p/ml	CML 31±33 ^c ; 94 % > 5 limites : 5-198	5,4 ^{a,c} ; 46 % < 1	
Owens Corning high temperature		25	9	775 p/ml	CML 114±94 ^c ; 100 % > 5 limites : 5-510	6,1 ^{a,c} ; 20 % < 1	
English LV ±resine	broyage/-chambre	255 350	- -	- -	52 % [5/1] ^c 47 % [5/1] ^c	0,87 % [10/0,2] 0,38 % [10/0,2]	Wagner <i>et al.</i> 1984
MMVF 10 Manville 901	séparation dans l'eau/RCC/nez seul	287	29	69	LAM 16,8±2,8 ^d LGM 13,1±2,0 ^d 12,5±2,5 ^{b,d} limites : 2,0-95,4	DAM 1,43±0,75 ^c DGM 1,26 ±1,81 ^c 1,33±0,10 ^{b,c} limites : 0,07-4,8	Hesterberg <i>et al.</i> 1993

Tableau 7-1a (suite)

Type de fibre	Méthode PF/GA/SE	Dose			Dimensions des fibres [†]		Référence
		f/ml	mg/m ³	NF	Longueur µm	Diamètre µm	
MMVF 11 Certain Teed B	séparation dans l'eau/RCC/nez seul	273	29	44	LAM 18,3±14,6 ^d LGM 13,7±2,2 ^d 13,3±3,7 ^{b,d} limites : 0,8-98,2	DAM 0,90±0,73 ^c DGM 0,69±2,10 ^c 0,68±0,06 ^{b,c} limites : 0,09-5,09	Hesterberg <i>et al.</i> 1993
JM 100	broyage/Timbrell mark II/chambre	14 023	10	-	52 % > 10 ^d	43 % < 0,1	Le Bouffant <i>et al.</i> 1987, 1984
104/475, tempstran 104/475	broyeur à anneau/ /chambre		4,8 5,0	0,1mg/m ³ 0,1mg/m ³	> 10 < 10	< 3,5 < 3,5	Moorman <i>et al.</i> 1988
104/475, Denver	broyeur à lame/« Spurny vibra- ting bed »/nez seul	576	-	-	50 % [4,8/0,42] ^c		Muhle <i>et al.</i> 1987
JM 100	pas de broyage/ Timbrell/nez seul	3 000	3	12 000 p/ml	19 % > 10 LGM 4,7	DGM 0,45	Smith <i>et al.</i> 1987
JM 100	broyage/-chambre	1 436	-	-	29 % > 10		Wagner <i>et al.</i> 1984

PF/GA/SE : Préparation des fibres /Génération de l'aérosol/Système d'exposition

CML, LAM, LGM : « count mean length », longueur arithmétique moyenne, longueur géométrique moyenne

CMD, DAM, DGM : « count mean diameter », diamètre arithmétique moyen, diamètre géométrique moyen

FV : Fibre de verre

LV : Laine de verre

MMVF : Fibres vitreuses synthétiques (Man Made Vitreous Fibres)

nd : non déterminé

NF : Particules non fibreuses

OC : Owens Corning

p/ml : nombre de particules non fibreuses par millilitre

^a Moyenne

^b Médiane

^c Mesure au microscopie électronique à balayage

^d Mesure en microscopie optique

* Entre parenthèses : Fibres « respirables » = « alvéolaires »

† [L/∅] ; dimensions des fibres. n % [L/∅] indique le pourcentage de fibres dont la longueur est supérieure à L et le diamètre inférieur à ∅

Tableau 7-1b Caractéristiques des fibres de laines de roche (LR) et laines de laitier (LL)

Type de fibre	Méthode PF/GA/SE	Dose			Dimensions des fibres		Référence
		f/ml	mg/m ³	NF	Longueur µm	Diamètre µm	
LR Saint Gobain	broyage/Timbrell mark II/chambre	41	28	-	60 % > 10 ; 87 % > 5 ^d	23 % < 1 ^d	Le Bouffant <i>et al.</i> 1987, 1984
LR Sweden	broyage/-/chambre	240	-	-	63 % > 10	-	Wagner <i>et al.</i> 1984
LR : RW Intl A/S (DK) MMVF21	-/-nez seul	264 [243] ^e	30,4	29 p/ml	-	DAM 1,14±0,64 ^d DGM 0,98±1,74 ^d 1,10 ^{b,d}	McConnell <i>et al.</i> 1994
		185 [150] ^e	16,1	35 p/ml	LAM 21,0 ±16,7 ^d LGM 15,4 ±2,3 ^d 15,5 ^{b,d}	DAM 1,0 ±0,6 ^d DGM 0,9 ±0,7 ^d 0,92 ^{b,d}	
		44 [34] ^e	3,1	12 p/ml	LAM 17,6 ±14,8 ^d LGM 13,0 ±2,2 ^d 12,6 ^{b,d}	DAM 1,1 ±0,6 ^d DGM 0,9 ±1,8 ^d 0,96 ^{b,d}	
LL JV Spinner	pas de broyage/Timbrell/ nez seul	200	10	5 600 p/ml	CLM 40±63 ^c LGM 22 ^c 95 % > 5 ^c	2,7 ^{a,c} 61 % < 1 ^c	Smith <i>et al.</i> 1987

Tableau 7-1b (suite)

Type de fibre	Méthode PF/GA/SE	Dose			Dimensions des fibres		Référence
		f/ml	mg/m ³	NF	Longueur µm	Diamètre µm	
LL USG interiors (USA) MMVF22	-/-/nez seul	245 [213] ^e	29,9	80 p/ml	LAM 20,5 ±15,9 ^d LGM 15,2 ±2,2 ^d 15,5 ^{b,d}	DAM 1,0 ±0,6 ^d DGM 0,87 ±1,7 ^d 0,85 ^{b,d}	McConnell <i>et al.</i> 1994
		158 [131] ^e	16,1	70 p/ml	LAM 17,9±14,8 ^d LGM 13,2 ±2,2 ^d 13,1 ^{b,d}	DAM 0,97 ±0,54 ^d DGM 0,84 ±1,69 0,84 ^{b,d}	
		33 [30] ^e	3,1	29 p/ml	LAM 16,5 ±13,1 ^d LGM 12,3 ±2,1 ^d 12,1 ^{b,d}	DAM 0,96 ±0,5 ^{b,d} DGM 0,84 ±1,70 ^d 0,82 ^{b,d}	

PF/GA/SE : Préparation des fibres /Génération de l'aérosol /Système d'exposition

CLM,LAM, LGM : « count mean length », longueur arithmétique moyenne, longueur géométrique moyenne
CMD, DAM, DGM : « count mean diameter », diamètre arithmétique moyen, diamètre géométrique moyen

LL : Laine de laitier

LR : Laine de roche

MMVF : Fibres vitreuses synthétiques (Man Made Vitreous Fibres)

nd : non déterminé

NF : Particules non fibreuses

p/ml : nombre de particules non fibreuses par millilitre

^a Moyenne

^b Médiane

^c Mesure au microscopie électronique à balayage

^d Mesure en microscopie optique

^e Nombre de fibres WHO (L > 5 µm et Ø < 3 µm, L/Ø > 3)

Tableau 7-1c Caractéristiques des fibres de céramique

Type de fibre	Méthode PF/GA/SE	Dose			Dimensions des fibres		Référence
		f/ml	mg/m ³	NF	Longueur µm	Diamètre µm	
Al silicate glass	rouleaux en acier/ Timbrell/chambre	95	10 ^d	380 p/ml	30 % > 10	45 % [5/1]	Davis <i>et al.</i> 1984
High purity		224	29	-	18 ±15	1,0 ±0,72	"
Zirconia		172	29	-	28 ±20	0,86 ±0,68	"
After service		166	30	-	11 ±9	1,39 ±0,75	"
PKT	broyeur à billes/- /chambre	6 530	73	-	5,5 % > 10 ^c 4,2 ^{a,c}	0,2 ^{a,c}	Lee <i>et al.</i> 1981
Titanate, Fybex	broyeur à billes/- /chambre	6 720 à 101 500	39 à 371	-	6,7 ^{a,c} 8,6 % > 10	0,2 ^c	Lee <i>et al.</i> 1981
Saffil®	broyeur à billes/Timbrell/ chambre	-	3	-	15,5 ^b	2,75 ^b	Pigott <i>et al.</i> 1981
Fiberfrax Carborundum	pas de broyage/Timbrell/ nez seul	200	12	6 600 p/ml	CLM = 35±34 ^c 83 % > 10	1,8 ^{b,c}	Smith <i>et al.</i> 1987
RCF 1 « kaolin »	séparation dans l'eau/RCC/ nez seul	234	29	387 p/ml	LAM 22,3±17,0 ^d LGM 15,9 ±2,4 ^d 16,8±3,9 ^{b,d} limites : 1,3-76,6	DAM 0,98±0,61 ^c DGM 0,82 ±1,89 ^c 0,85±0,19 ^{b,c} limites : 0,12-4,53	Hesterberg <i>et al.</i> 1993 Mast <i>et al.</i> 1995a
RCF 2 « aluminium zirconia silica »	-/-/nez seul	268	29	398 p/ml	LAM 18,7±15,5 ^d LGM 12,8±2,5 ^d 13,0±4,1 ^{b,d} limites : 1,5-67,1	DAM 1,07±0,69 ^c DGM 0,88±1,92 ^c 0,89±0,19 ^{b,c} limites : 0,08-4,45	Mast <i>et al.</i> 1995a
RCF 3 « high purity »	-/-/nez seul	213	29	537 p/ml	LAM 24,2±17,9 ^d LGM 17,4±2,4 ^d 18,6±3,0 ^{b,d} limites : 1,9-79,6	DAM 1,05±0,70 ^c DGM 0,85 ±1,99 ^c 0,88±0,21 ^{b,c} limites : 0,09-6,55	Mast <i>et al.</i> 1995a

Tableau 7-1c (suite)

Type de fibre	Méthode PF/GA/SE	Dose			Dimensions des fibres		Référence
		f/ml	mg/m ³	NF	Longueur µm	Diamètre µm	
RCF 4 « after service » (RCF1 2 400°F pendant 24h)	-/-/nez seul	206	30	258 p/ml	LAM 12,7±9,9 ^d	DAM 1,38±0,70 ^c	Mast <i>et al.</i> 1995a
					LGM 9,8±2,0 ^d	DGM 1,22 ±1,68 ^c	
					9,6±3,8 ^{b,d}	1,24±0,15 ^{b,c}	
					limites : 1,6-55,5	limites : 0,19-4,53	
RCF 1 « kaolin »	-/-/nez seul	36	3	69 p/ml	LAM 20,2±18,1 ^d	DAM 1,02±0,73 ^c	Mast <i>et al.</i> 1995b
					LGM 13,5±2,6 ^d	DGM 0,80±2,06 ^c	
					13,4±3,3 ^{b,d}	0,84±0,12 ^{b,c}	
					limites : 0,77-93,4	limites : 0,08-5,32	
RCF 1 « kaolin »	-/-/nez seul	91	8,8	184 p/ml	LAM 20,3±17,1 ^d	DAM 1,02±0,71 ^c	Mast <i>et al.</i> 1995b
					LGM 13,9±2,5 ^d	DGM 0,80±2,03 ^c	
					14,4±4,0 ^{b,d}	0,84±0,17 ^{b,c}	
					limites : 1,09-98,2	limites : 0,08-5,37	
RCF 1 « kaolin »	-/-/nez seul	162	16,5	215 p/ml	LAM 19,6±16,5 ^d	DAM 1,02±1,7 ^c	Mast <i>et al.</i> 1995b
					LGM 13,8±2,4 ^d	DGM 0,82±1,99 ^c	
					13,8±3,2 ^{b,d}	0,87±0,22 ^{b,c}	
					limites : 1,24-97,9	limites : 0,07-4,83	
RCF 1 « kaolin »	-/-/nez seul	256	29,2	485 p/ml	LAM 22,1±16,7	DAM 0,94±0,63	McConnell <i>et al.</i> 1995
					LGM 15,9 ±2,4	DGM 0,78±1,93	
					16,4 ^{b,d}	0,79 ^b	
					limites : 1,1-64,2	limites : 0,11-5,50	

PF/GA/SE : Préparation des fibres/Génération de l'aérosol/Système d'exposition
 CLM, LAM, LGM : count, longueur arithmétique moyenne, longueur géométrique moyenne
 CMD, DAM, DGM : count, diamètre arithmétique moyen, diamètre géométrique moyen
 MMVF : Fibres vitreuses synthétiques (Man Made Vitreous Fibres)
 nd : non déterminé
 NF : Particules non fibreuses
 p/ml : nombre de particules non fibreuses par millilitre
 PKT : pigmentary potassium titanate
 RCC : Système « Research and Consulting Company, Genève »
 RCF : Fibres de céramique réfractaires (Refractory Ceramic Fibres)
^a Moyenne
^b Médiane
^c Mesure au microscope électronique à balayage
^d Mesure en microscopie optique
 ** Fibres « respirables = alvéolaires »

synthèse de ces études dans la référence Achard-Ellouk et Jaurand (1994). Les travaux les plus récents ont été réalisés par inhalation, utilisant MMVF 10 et 11, chez le rat (Hesterberg *et al.* 1993). Les tableaux 7-1 a, b et c résument les caractéristiques des fibres utilisées dans les expériences d'inhalation, chez le rongeur. Les tableaux 7-2a et b résument les données pathologiques obtenues dans les différentes études.

Études par inhalation

Finalement, trois études réalisées chez le hamster n'ont pas montré de production de tumeur après inhalation. Toutefois, les fibres d'amiante n'induisaient pas non plus de tumeurs après exposition à des doses de 300 mg/m^3 d'amosite ou de 7 mg/m^3 de crocidolite (Lee *et al.* 1981 ; Smith *et al.* 1987). Cependant, on notera que très peu de hamsters étaient exposés à l'amosite (7 animaux) dans l'étude de Lee *et al.* (1981).

Les résultats obtenus chez le rat n'ont pas permis de tirer des conclusions définitives. Dans l'étude de Lee *et al.* (1981), 2 adénomes étaient observés sur 19 animaux exposés (Tableau 7-2a). La dose utilisée dans ce travail était élevée (424 mg/m^3). Wagner *et al.* (1984) n'ont pas observé de taux statistiquement significatifs de tumeurs avec des fibres de verre avec ou sans liant alors qu'un taux de tumeurs de 25 % était observé avec le chrysotile. On peut toutefois noter que la dose cumulée d'exposition au chrysotile était environ 10 fois supérieure (environ 5×10^5 à 6×10^5 versus $70 \times 10^5 \text{ f}$) (ou la dose d'exposition environ 300 f/ml versus $3\,800 \text{ f/ml}$). Les caractéristiques dimensionnelles des fibres indiquent qu'environ 50 % d'entre elles ont un diamètre inférieur à $1 \mu\text{m}$ et une longueur supérieure à $5 \mu\text{m}$ alors que plus de 97 % des fibres de chrysotile présentaient ces caractéristiques.

L'étude de Drew *et al.* (1987) n'a pas été prise en considération ; les animaux étaient exposés pendant une durée de dix semaines puis sacrifiés dans un délai de deux mois après exposition, ce qui ne permet pas d'avoir des données sur le potentiel carcinogène des fibres qui ont été testées. Dans une étude réalisée chez le cobaye (Lee *et al.* 1981), 2/8 animaux exposés présentaient un adénome (le nombre d'animaux est trop petit pour que l'on puisse tirer des conclusions de ce travail).

En 1987, Le Bouffant *et al.* n'ont pas observé de taux significatif de tumeurs dans un groupe de 45 rats exposés à 21 mg/m^3 de LV (58 % > $10 \mu\text{m}$ de longueur ; 94 f/ml), alors que le chrysotile en produisait 20 % ($168\,000 \text{ f/ml}$; 5 % > $10 \mu\text{m}$ de longueur). On constate les différences importantes, tant dans la concentration de fibres que dans les dimensions, qui peuvent exister entre les deux types de fibres. Ces remarques s'appliquent également aux études de Smith *et al.* (1987) et Hesterberg *et al.* (1993). Toutefois, dans cette dernière étude, quelques tumeurs étaient observées (Tableau 7-2a) bien que le pourcentage ne soit pas significativement différent de celui observé chez les animaux non traités. On peut remarquer aussi (Tableau 7-1) que les fibres

avaient un diamètre géométrique moyen de 1,26 μm et 0,69 μm , respectivement, pour MMVF 10 et MMVF 11 et que 50 % des fibres avaient des dimensions longueur/diamètre supérieures à 12,5/1,33 et à 13,3/0,68 (en μm), respectivement. Ceci indique que les fibres MMVF11 doivent plus facilement pénétrer dans le poumon que les fibres MMVF10. Les résultats sur la charge pulmonaire en fibres seraient en accord avec cette hypothèse (voir plus loin et tableau 7-3).

Dans l'étude de Smith *et al.* (1987), aucune tumeur n'était observée après exposition à trois sortes de fibres de verre. On peut remarquer que le diamètre moyen des fibres était élevé, respectivement 3,1, 5,4 et 6,1 μm pour les différentes fibres, et le pourcentage de fibres dont le diamètre était inférieur à 1 μm était 46 %, 46 % et 20 %, respectivement. Il est donc vraisemblable que, dans cette étude, une partie importante des fibres ne pouvait être déposée dans le poumon. Les auteurs constatent d'ailleurs que les fibres avec un diamètre plus fin étaient retrouvées en plus grande quantité dans le poumon que les fibres les plus épaisses (des données quantitatives ne sont pas indiquées), et que les fibres retenues avaient généralement de 8 à 10 μm de longueur. La longueur géométrique moyenne des fibres de l'aérosol était respectivement de 24, 20 et 83 μm . Par ailleurs, le crocidolite (longueur moyenne 3,1 \pm 10,2 μm) ne produisait qu'un petit nombre de tumeurs (3/60). Le spectre de longueur de cet échantillon montre une dispersion de 0,2 à > 25 μm , avec 95 % des fibres < 5 μm de longueur.

L'étude réalisée par Moorman *et al.* (1988) est difficile à évaluer étant donné le peu de renseignements sur les caractéristiques granulométriques des fibres. En revanche, l'étude de Hesterberg *et al.* (1993) est bien documentée. Ces auteurs ont obtenu un taux statistiquement non significatif de tumeurs (bénignes et malignes) de 5,9 % et 2,7 % avec MMVF10 et MMVF11, respectivement, pour des expositions à 30 mg/m^3 (Tableau 7-2a). Chez les animaux non traités, une fréquence de 3,3 % de tumeurs était observée. Ces auteurs, qui ont employé 3 doses (3, 16 et 30 mg/m^3), ont toutefois obtenu une augmentation dose-dépendante du pourcentage de tumeurs avec MMVF10 (0 %, 0,8 % et 5,9 %) ; cette relation n'est pas démontrée avec les fibres MMVF11, comme en témoignent les pourcentages observés : 3,4 %, 7,5 %, 2,7 % avec 3, 16, 30 mg/m^3 , respectivement. La chute observée avec la plus forte dose pourrait être due à un problème statistique car l'analyse de la quantité de fibres en rétention dans le poumon montre une grande hétérogénéité d'un animal à l'autre (voir discussion, p. 365). Aucun mésothéliome n'était observé dans ces séries ; en revanche, un seul mésothéliome était détecté chez les animaux exposés au chrysotile (1,4 %). Dans ce groupe, le taux global de tumeur était de 14,6 % et la différence était statistiquement significative ($\chi^2 = 15$; $p < 0,0001$). On peut constater les différences entre les expositions aux échantillons de fibre de verre et de chrysotile (Tableau 7-1a et 7-2a) :

- nombre de fibres par ml 500 fois plus petit,
- longueur moyenne environ 10 fois plus grande (chrysotile : 2,2 \pm 3 μm),

- diamètre moyen environ dix fois plus grand (chrysotile : $0,08 \pm 0,02 \mu\text{m}$),
- limites de longueur également d'un ordre de grandeur plus grand que le chrysotile (bien que plus court, le chrysotile possède néanmoins des fibres potentiellement réactives, au sens de la dimension, puisque la limite supérieure est de $18,9 \mu\text{m}$ (environ $90 \mu\text{m}$ pour les fibres de verre).

Ces remarques suggèrent que l'on peut prévoir, a priori, que le nombre de fibres de verre déposées dans le poumon sera beaucoup plus faible que le nombre de fibres de chrysotile. Les données sur la rétention pulmonaire (Tableau 7-3) sont en accord avec l'hypothèse que nous formulons ici, puisque le nombre de fibres retrouvées dans le poumon est de 30 à 40 fois moindre dans le cas des fibres de verre, comparativement au chrysotile, à l'issue des 24 mois d'exposition.

On notera également, mais cela sera discuté plus loin en détail (voir Devenir des fibres dans le poumon, p. 343), qu'il y a une « uniformisation » de la longueur des fibres retrouvées dans le poumon : alors que les MMVF ont une longueur moyenne d'environ $17 \mu\text{m}$ (limite entre environ 1 et $100 \mu\text{m}$) et le chrysotile $2,2 \mu\text{m}$ (limite $0,2-18,9 \mu\text{m}$), on retrouve dans le poumon, après une exposition de 24 mois (sans délai post-exposition), une longueur moyenne d'environ $7 \mu\text{m}$ pour les MMVF et $2 \mu\text{m}$ pour le chrysotile. Cela peut donc indiquer, respectivement, un enrichissement en fibres dans les plus petites longueurs, pour les MMVF (ou cassure), un dépôt sans enrichissement évident de certaines fractions de longueur, pour le chrysotile. L'observation des valeurs du diamètre moyen des fibres de l'aérosol : $1,26 \pm 1,81 \mu\text{m}$; $0,62 \pm 2,10 \mu\text{m}$ pour les MMVF 10 et 11, respectivement, et $0,08 \pm 1,77$ pour le chrysotile, avec des limites d'environ $0,07-5 \mu\text{m}$ pour les MMVF versus $0,03-0,65 \mu\text{m}$ pour le chrysotile, peut indiquer que les fibres les plus fines seraient préférentiellement retenues dans le cas des MMVF puisque le diamètre moyen des fibres retenues après 24 mois d'exposition est de $0,42 \mu\text{m}$ et $0,47 \mu\text{m}$ (MMVF 10 et 11). Avec le chrysotile, on est plus proche, dans le poumon, des valeurs moyennes déterminées dans l'aérosol d'exposition expérimentale (soit $0,07 \mu\text{m}$ versus $0,08 \mu\text{m}$).

Ces données indiquent que toute comparaison des résultats obtenus avec les fibres de verre et les fibres d'amiante doit être faite avec une extrême prudence. On verra qu'il en sera de même avec les autres fibres de synthèse.

D'autres types de tumeurs n'ont pas été signalés dans les travaux étudiés dans le cadre de cette revue, excepté dans le travail de Moorman *et al.* (1988). Ces auteurs ont en effet observé une augmentation statistiquement significative du nombre de leucémies monocytaires dans des groupes de 50 rats exposés aux fibres de verre ($p < 0,05$ pour les groupes 1 à 3 et $p < 0,01$ pour le groupe 4), comparativement aux animaux contrôles. Le taux de leucémies chez les animaux contrôles non traités était de 21,2 %. Toutefois, Drew *et al.* (1987) ont observé un pourcentage plus élevé de leucémies monocytaires chez les rats témoins que chez les rats traités. Dans les deux études, il s'agissait de rats Fischer 344 provenant du même fournisseur. Ces résultats étant discordants, il

n'est pas possible de conclure sur le potentiel des fibres dans ce domaine. Hesterberg *et al.* (1993) ont observé une réaction cellulaire, sans fibrose, alors que les contrôles chrysotile présentaient une fibrose pulmonaire.⁵

Études par instillation intratrachéale

Plusieurs études ont utilisé l'instillation intratrachéale chez le hamster (Tableau 7-2b). Là encore, aucune augmentation du taux de tumeur n'était observée chez les animaux traités comparativement aux animaux non traités. Chez 20 hamsters inoculés avec 5×2 mg, un seul carcinome était observé (Adachi *et al.* 1991). Les fibres avaient une longueur moyenne de 16 μm et un diamètre moyen de 0,65 μm . Dans ce travail, il n'y avait pas de contrôles « positifs », mais aucun des 20 animaux non traités n'a développé de tumeur. Dans l'autre étude (Gross *et al.* 1970), aucune tumeur n'était observée (63 hamsters inoculés). Ces animaux étaient répartis par groupes de 12 à 15 et traités avec différentes fibres : nues ou enrobées (phénol, amidon).

Chez le rat, 7 tumeurs ont été obtenues sur 339 animaux inoculés avec une dose totale de 5 à 35 mg de fibres selon un protocole utilisant de 1 à 10 inoculations (Gross *et al.* 1970 ; Drew *et al.* 1987) (Tableau 7-2b). La diversité des protocoles, du type de fibres utilisé et le petit nombre d'animaux dans la plupart des groupes ne permettent pas d'interpréter statistiquement les résultats. De plus, les fibres contrôle positif produisaient peu de tumeurs puisqu'un seul adénocarcinome était observé dans l'étude de Drew *et al.* (1987) où 46 rats avaient reçu 5 instillations intratrachéales de 1 mg de fibres de crocidolite.

Études par inoculation intrapleurale

Par implantation intrapleurale, Stanton *et al.* (1977, 1981) ont exposé des rats à 72 échantillons différents dont 22 échantillons de fibre de verre de différentes dimensions. L'implant consistait en un support composé de fibres de verre « coarse » enrobées de liant, à surface plane, puis recouvertes de fibres à tester insérées dans de la gélatine solidifiée à la surface. Les tumeurs observées ont été dénommées sarcome pleural mais les auteurs mentionnent que les mésothéliomes de la plèvre attribués à une exposition chez l'homme sont semblables, et ils les différencient des sarcomes du tissu fibreux, éventuellement observés dans l'épaisseur de la paroi thoracique. Les sarcomes pleuraux obtenus ne pouvaient pas être provoqués par les fibres de verre du support car, sur 1 518 animaux contrôles (488 non traités et 1 030 traités par le support

5. Les groupes 1 et 2 correspondent à une exposition à des fibres d'isolation (Owens Corning) avec liant : $\varnothing > 3,5 \mu\text{m}$, L > 20 μm et $\varnothing < 3,5 \mu\text{m}$, L > 20 μm , respectivement. Fibres 100/475 sans liant pour les groupes 3 et 4 : $\varnothing < 3,5 \mu\text{m}$, L > 10 μm et $\varnothing < 3,5 \mu\text{m}$, L < 10 μm , respectivement.

Tableau 7-2a Expérimentations effectuées avec des laines de verre (LV) et fibres de verre (FV) chez des hamsters et des rats. Études par inhalation

Espèce animale	Contrôle	LV ou FV			Amiante	Référence
Hamsters*		LV			Amosite ou crocidolite ^f	Gross <i>et al.</i> 1970 Lee <i>et al.</i> 1981 Smith <i>et al.</i> 1987
Tumeurs ^D (%)	1/17 (0,6)	0/257 (0)			0/77 (0)	
Rats		FV ^b			Amosite ^b	Lee <i>et al.</i> 1981
Tumeurs ^D (%)	0/19 (0)	2 Ad/19 (10)			2 Ad, 1 Ca/16 (19)	
dose f/ml	-	6 540			13 250	
Dose cumulée × 10 ⁻⁵	-	35,3			72	
		LV + °	LV - °	Chrysotile ^a	Wagner <i>et al.</i> 1984	
Tumeurs ^D (%)	0/48 (0)	1 AdCa (2)	1 Ad (2)	1 Ad, 11 AdCa/48 (25)		
dose f/ml	-	255	350	3 832		
Dose cumulée × 10 ⁻⁵	-	4,6	6,4	69,7		
		LV ^b			Chrysotile ^a	Le Bouffant <i>et al.</i> 1984, 1987
Tumeurs ^D (%)	0/47 (0)	1 Ca/45 (2)			9/45 (20)	
dose f/ml	-	94			167 938	
Dose cumulée × 10 ⁻⁵	-	2,4			4 400	
		Insulsafe II ^a	Bldg Ins ^a	Owens Corning ^a	Crocidolite ^a	Smith <i>et al.</i> 1987
Tumeurs ^D (%)	0/184 (0)	0 (0)	0(0)	0(0)	2 + 1 M/60 (5)	
dose f/ml	0/184 (0)	100	100	25	3 000	
Dose cumulée × 10 ⁻⁵	-	3,12	3,12	0,78	94	

Tableau 7-2a (suite)

Espèce animale	Contrôle	LV ou FV		Amiante	Référence	
Tumeurs ^D (%)	0/100 (0)	0/100	0/100	(0)	-	Moorman <i>et al.</i> 1988
dose f/ml	-	13,9	14,9			
		MMVF10 ^b	MMVF11 ^b	Chrysotile		Hesterberg <i>et al.</i> 1993
Tumeurs ^D (%)	4/123 (3)	0 (0)		3 Ad, 1 Ca (3,4)		
dose f/ml ^u	-	29		27	1,02 ± 1,4 × 10 ⁵	
Dose cumulée × 10 ⁻⁵	-	0,9		0,8	320	
Tumeurs ^D (%)		1 Ad (0,8)		6 Ad, 3 Ca (7,5)		
dose f/ml ^u	-	54	51			
Dose cumulée × 10 ⁻⁵	-	1,7	1,6			
Tumeurs ^D (%)		6 Ad, 1 Ca (5,9)		3 Ad (2,7)		
dose f/ml	-	287 ± 68		273 ± 86		
Dose cumulée × 10 ⁻⁵	-					
Fibres		8,9		8,5		
Non fibres		2,1		1,4		

Ad : adénome, AdCa : adénocarcinome, Ca : carcinome, M : mésothéliome, S : sarcome, LV : laine de verre, FV : fibres de verre

^a, ^b Détermination des dimensions, ^a microscopie électronique, ^b microscopie optique

* Pour simplifier le tableau, les résultats obtenus dans les études référencées ont été regroupés

^D Nombre d'animaux avec tumeurs/nombre total d'animaux

Amosite : 300 mg par mètre cube (7 hamsters) et crocidolite : 7 mg par mètre cube (70 hamsters)

^o, + liant, - liant

^u Pour les MMVF, valeurs calculées à partir de la concentration de l'aérosol pour 30 mg/m³

Tableau 7-2b Expérimentations effectuées avec LV et FV chez des hamsters et des rats. Études par instillation ou inoculation

Voie d'exposition (Espèce animale)	Contrôle	LV ou FV	Amiante	Référence
Intratrachéale (hamsters)*				
Tumeurs ^D (%)	0/40 (0)	1/83 (1,5)	-	Gross <i>et al.</i> Adachi <i>et al.</i> 1991
Intratrachéale (rats)*				
Tumeurs ^D (%)	6/171 (3,5)	7/339 (2,1)	1 AdCa/46 (2,2)	Gross <i>et al.</i> 1970 Drew <i>et al.</i> 1987
Intrapleurale (rats)#				
Tumeurs ^D (%)	0/24 (0)	LV 1/83 (1,2)	Chrysotile 50 M/116 (43,1)	Wagner <i>et al.</i> 1984 Wagner <i>et al.</i> 1973
Intrapéritonéale (rats)f				
Tumeurs ^D (%)	Saline 0 (0)	FV S + S106 1 M/34 (2,9)	Chrysotile 4 M, 2 S/37 (16)	Pott <i>et al.</i> 1976
dose	4 x 2 ml	2 mg	2 mg	
Tumeurs ^D (%)	0 (0)	2 M, 3 S/36 (11,1)	-	
dose	4 x 2 ml	10 mg		
Tumeurs ^D (%)	0 (0)	20 M, 3 S/32 (71,9)	16 M, 2 S/33	
dose	4 x 2 ml	4 x 25 = 75 mg	4 x 25 = 75 mg	
Intrapéritonéale (rats)f				
Tumeurs ^D (%)	0 (0)	FV M + N104 17 M, 3S/73 (27,4)	-	Pott <i>et al.</i> 1976
dose	4 x 2 ml	2 mg		
Tumeurs ^D (%)	0 (0)	36 M, 4 Ca, 1 S/77 (53,2)	-	
dose	4 x 2 ml	10 mg		
Tumeurs ^D (%)	0 (0)	47 M, 8 S/77 (71,4)	-	
dose	4 x 2 ml	2 x 25 = 50 mg		
Intrapéritonéale (rats)f				
Tumeurs ^D (%)	0 (0)	FV M + N112 12 M, 1 Ca, 1 S/37 (37,8)	-	Pott <i>et al.</i> 1976
dose	4 x 2 ml	20 mg		

Ad : adénome, AdCa : adénocarcinome, Ca : carcinome, M : mésothéliome, S : sarcome, LV : laine de verre, FV : fibres de verre, f : femelle

* Pour simplifier le tableau, les résultats obtenus dans les études référencées ont été regroupés

^D Nombre d'animaux avec tumeurs/nombre total d'animaux. Entre parenthèses : % avec tumeur

Excepté l'étude de Stanton *et al.* (1981)

Tableau 7-3 Études réalisées avec des fibres de verre : charge pulmonaire après une exposition par inhalation pendant 24 mois

Type de fibre	Fibres/ml Nb total	Dose cumulée*		% tumeurs	Charge pulmonaire par gramme de tissu sec	Référence
		fibreuse	non fibreuse			
Insulsafe II	100 ^e	3,12 × 10 ⁵	19,1 × 10 ⁵	0	28 × 10 ⁶ F ^e	Smith <i>et al.</i> 1987
Bldg Ins	100 ^e	3,12 × 10 ⁵	118,6 × 10 ⁵	0	1 × 10 ⁶ F ^e	
Owens Corning	25 ^e	0,78 × 10 ⁵	24,2 × 10 ⁵	0	0,6 × 10 ⁶ F ^e	
Crocidolite	3 000 ^e	9,4 × 10 ⁶		5	3,9 × 10 ⁸ F ^e	
LV	94 ^d	2,4 × 10 ⁵		2	8,34 × 10 ⁸ F ^c	Le Bouffant <i>et al.</i> 1984, 1987
chrysotile	96 271 ^c	4,34 × 10 ⁸		20	1,77 × 10 ¹⁰ F ^c	
LV + resin	240 ^e	4,4 × 10 ⁵		2	0,0005 mg	Wagner <i>et al.</i> 1984
LV - resin	323 ^e	5,9 × 10 ⁵		2	0,0002 mg	
Chrysotile	3 832 ^e	0,7 × 10 ⁸		25	0,0004 mg	
MMVF 10	287 ^e	8,9 × 10 ⁵	2,1 × 10 ⁵	5,9	4,16±0,89 × 10 ⁸ F ^e	Hesterberg <i>et al.</i> 1993
	54 [†]	1,7 × 10 ^{5†}	nd	0,8	2,69±0,48 × 10 ⁸ F	
	29 [†]	0,9 × 10 ^{5†}	nd	0	0,37±0,13 × 10 ⁸ F	
MMVF 11	273 ^e	8,5 × 10 ⁵	1,4 × 10 ⁵	2,7	6,42±3,10 × 10 ⁸ F ^e	
	51 [†]	1,6 × 10 ^{5†}	nd	7,5	3,46±0,86 × 10 ⁸ F	
	27 [†]	0,8 × 10 ^{5†}	nd	3,4	0,62±0,13 × 10 ⁸ F	
chrysotile	102 000 ^e	320 × 10 ⁵		3	189±89,9 × 10 ⁸ F	

* : (F × ml⁻¹ × h). Une multiplication par un facteur d'environ 1,4 × 10⁴ serait nécessaire pour convertir en nombre total de fibres inhalées par le rat (valeur calculée sur la base de 4 ml inhalés par cycle et 60 cycles par minute ; pour un rat de 500 g)

† : Valeurs déduites des données pour la concentration 30 mg/ml (287 f/ml)

^c : Microscopie électronique à transmission

^d : Microscopie optique

^e : Microscopie électronique à balayage

nd : Non déterminé

seul, seulement 29 animaux (1,9 %) développaient des sarcomes pleuraux. La mortalité n'était pas plus élevée que dans des études par inoculation sans implant puisque les auteurs notaient une forte mortalité seulement à partir de 2 ans. Stanton *et al.* (1977, 1981) ont constaté que la plus forte probabilité de développement de tumeurs était associée au nombre de fibres ≥ 8 µm de long et < 0,25 µm de diamètre et des corrélations relativement bonnes ont été trouvées pour des fibres ayant un diamètre < 1,5 µm et une longueur > 4 µm. Une nouvelle analyse des données de Stanton, quelques années plus tard, a confirmé que le nombre de fibres d'une dimension donnée était un bon prédicteur du nombre de tumeurs, mais que l'ajustement est encore meilleur lorsque le type de fibres est pris en considération. Le modèle appuie l'idée que la probabilité de formation de tumeur dépend du nombre (ou de la fraction) de fibres très longues et très fines (Oehlert 1991). Toutefois, il est bon de

rappeler que cette notion relative doit être replacée dans le contexte des caractéristiques dimensionnelles limites des fibres utilisées dans cette étude.

Dans une autre étude, deux échantillons étaient inoculés, avec ou sans liant ; un mésothéliome était observé après inoculation de 20 mg de fibres (Tableau 7-2b). Avec une dose équivalente de chrysotile, 12,5 % et 44 % de mésothéliomes étaient obtenus (Wagner *et al.* 1973, 1984). Comme cela a été évoqué pour les études par inhalation, le nombre de fibres de verre administrées est inférieur à celui des fibres de chrysotile : $5,1 \times 10^8$ et $9,8 \times 10^8$ versus 196×10^8 ; le nombre de fibres plus grandes que $5 \mu\text{m}$ était 196×10^8 pour le chrysotile et $2,2 \times 10^8$ et $4,2 \times 10^8$ pour les fibres de verre. Cela indique que, non seulement le nombre total de fibres, mais également le nombre de fibres $> 5 \mu\text{m}$ de longueur étaient plus élevés dans l'échantillon de fibres de chrysotile que dans l'échantillon de fibres de verre.

Études par inoculation intrapéritonéale

Par inoculation intrapéritonéale, des taux de tumeurs élevés ont été obtenus (Tableau 7-2b). Tous les types de fibres testés ont produit des carcinomes, des mésothéliomes ou des sarcomes. Dans les études réalisées par Pott *et al.* (1976) résumées dans ce tableau, un total de 366 rats était traité avec différentes doses ; 43,4 % d'entre eux ont développé des tumeurs. Chez les animaux traités par le chrysotile ou le crocidolite, on trouve un taux global de 45,7 %. Aucune tumeur n'était observée chez les animaux non traités ou inoculés avec une solution saline.

Étude de la charge pulmonaire dans les expérimentations par inhalation

L'étude de la charge pulmonaire dans les études par inhalation est particulièrement intéressante à considérer puisque cette voie d'exposition représente actuellement le « *gold standard* » (McClellan *et al.* 1992) et que la détermination de la rétention pulmonaire en fibres est utilisée comme marqueur d'exposition dans les études épidémiologiques. Les données de la littérature montrent que la quantité de fibres présentes dans le poumon varie de 10^6 à plus de 10^8 fibres par gramme de poids sec, selon les études (Tableau 7-3). Rappelons qu'il est parfois difficile de comparer les études entre elles, car les méthodes de mesure du nombre et des dimensions ne sont pas strictement identiques. Si l'on compare l'étude de Smith *et al.* (1987) dans laquelle aucune tumeur n'était observée à celle de Hesterberg *et al.* (1993) dans laquelle quelques tumeurs sont observées dans les groupes MMVF10, 287 f/ml (5,9 % de tumeurs) et MMVF11, 51 f/ml (7,5 % de tumeurs), on constate que le nombre de fibres en rétention est plus élevé dans la seconde étude. Rappelons que, dans cette dernière étude, les fréquences de tumeurs observées ne sont toutefois pas significativement augmentées, au plan statistique, par rapport aux

contrôles (3,3 %), et le pourcentage d'animaux avec tumeur pour la dose la plus élevée de MMVF11 est de 2,7 %, ce qui révèle l'absence de relation dose-effet pour cet échantillon. On remarque cependant que la rétention en fibres dans ce dernier groupe est très dispersée, comme en témoigne l'écart-type important de cette mesure (Tableau 7-3). On peut suggérer, mais avec prudence, l'hypothèse d'une tendance vers une augmentation de potentiel tumorigène dépendant de la dose de fibres retenues dans le poumon, et constater que des doses de l'ordre de 5×10^8 f/g de poumon sec ne permettent pas de tirer des conclusions par manque de puissance statistique. Il sera aussi nécessaire de discuter ultérieurement, dans le contexte de cette hypothèse, le rôle des dimensions des fibres retenues dans le poumon.

Études réalisées avec des fibres « microfibrés »

Restant dans le domaine des fibres de verre, un certain nombre d'échantillons provenant de Manville Corporation ont été testés en expérimentation animale et in vitro. Ces fibres étaient d'un diamètre dans l'ensemble plus fin que celui des autres fibres puisque le code 100 correspond à un diamètre moyen de $0,32 \mu\text{m}$ et le code 104 à $0,50 \mu\text{m}$ (Man-Made Vitreous Fibers, by the Nomenclature Committee for TIMA Inc.). Chez l'animal, sept articles ont rapporté les résultats de 7 études réalisées par inhalation (Le Bouffant *et al.* 1984, 1987 ; Smith *et al.* 1987 ; Wagner *et al.* 1984 ; Moorman *et al.* 1988 ; McConnell *et al.* 1984 ; Muhle *et al.* 1987) (Tableau 7-4). Aucun taux statistiquement significatif de tumeur n'a été observé chez le rat. Au total, un grand nombre de rats ont été exposés puisqu'un total de 515 rats a reçu différentes sortes de fibres à des concentrations allant de 576 f/ml à 104 023 f/ml. La quantité de fibres en rétention dans le poumon, après 24 mois d'exposition pouvait atteindre des valeurs élevées, jusqu'à plus de 10^{10} fibres par gramme de poumon sec (Tableau 7-4). On constate, sur ce tableau, que la fréquence de tumeurs chez le rat ne dépassait pas 2 % (aucune tumeur n'était observée chez les animaux non traités par les fibres dans ces études). On peut remarquer aussi le petit nombre de tumeurs avec les échantillons de crocidolite.

L'interprétation des résultats est difficile car les méthodes de mesure ne sont pas standardisées. La connaissance des caractéristiques dimensionnelles des fibres en rétention dans le poumon aurait pu être un élément intéressant de la discussion. On peut noter que les aérosols de fibres JM100 comportaient un pourcentage relativement proche de fibres ayant une longueur $> 5 \mu\text{m}$, quel que soit le diamètre : 96 % et 97 % dans les études de Wagner *et al.* (1984) et de Le Bouffant *et al.* (1984, 1987), respectivement. Pour Smith *et al.* (1987), on trouve 54 %, avec des limites à $5 \mu\text{m}/1 \mu\text{m}$ (longueur/diamètre) et pour Muhle *et al.* (1987) 50 %, avec des limites de $6 \mu\text{m}/0,67 \mu\text{m}$. Dans l'ensemble, les études par inhalation ont donc révélé une absence de potentiel tumorigène.

Deux études ont porté sur le singe. Goldstein *et al.* (1983, 1984) ont exposé 10 babouins à des aérosols d'environ 1 000 f/ml pendant 30 mois ; Moorman *et al.* (1988) ont fait porter leur étude sur des groupes de 12 singes *Cynomolgus* exposés pendant 18 mois à des fibres 104/475. Aucune tumeur n'était observée, ni chez les animaux exposés, ni chez les animaux contrôles. Dans ces expérimentations, les animaux étaient sacrifiés à la fin de la période d'exposition ; ainsi, le délai d'observation était vraisemblablement trop court pour que des tumeurs aient pu être observées. Goldstein *et al.* (1983, 1984) notèrent l'existence d'une fibrose péri-bronchiolaire chez les singes exposés à JM102-104 et au crocidolite. Cette dernière étude ne comportait pas d'animaux contrôles non traités.

Des instillations intratrachéales de fibres JM104 et JM100 ont été pratiquées chez le hamster et chez le rat (Tableau 7-5). On constate que des tumeurs sont observées chez le hamster, dans l'étude où la quantité de fibres administrée à chaque traitement est faible (1 mg) (Mohr *et al.* 1984). En revanche, aucune tumeur n'est observée lorsqu'une dose importante est administrée. De la même manière, chez le rat, des tumeurs sont observées après administration de 10 mg sous la forme 20 fois 0,5 mg mais pas (JM100) ou peu (crocidolite) avec 5 fois 2 mg (Tableau 7-5). La différence dans la fréquence de tumeurs selon le protocole d'administration peut être la conséquence d'une agrégation des fibres avec de fortes concentrations, ce qui provoquerait un rejet des fibres, et est à rapprocher des résultats obtenus précédemment par Morgan *et al.* (1993b) avec des fibres marquées, indiquant que la dose de 1 mg était convenable pour l'administration intratrachéale. Il va de soi que cette remarque a une valeur relative et que l'état d'agrégation des fibres pour une dose donnée doit varier pour différents types de fibres, en fonction de leur nature.

Ces fibres de verre ont été inoculées par voie intrapleurale et intrapéritonéale chez le rat. Le plus souvent, une augmentation de la fréquence de tumeurs était observée comparativement aux groupes non traités (Tableau 7-6a et b). En comparant toutes les études répertoriées par une analyse statistique (Achard-Ellouk & Jaurand 1994), une augmentation statistiquement significative de l'excès de tumeurs chez les animaux traités était observée. Il est difficile de connaître l'origine de ces différences en raison de la diversité des méthodes analytiques utilisées par les différents auteurs ; par exemple, les caractéristiques dimensionnelles des fibres ne sont pas données sous la même forme ; de plus, les doses inoculées et le schéma d'inoculation varient d'une étude à l'autre. Toutefois, l'analyse globale de toutes les données indique une augmentation statistiquement significative de la fréquence de tumeurs, par inoculation tant intrapleurale qu'intrapéritonéale, alors que l'inhalation donne des résultats non statistiquement significatifs.

Tableau 7-4 Études réalisées par inhalation avec des fibres de verre (Manville Corporation) chez le rat : charge pulmonaire après arrêt de l'exposition

Fibre	Exposition ^a	Dose cumulée de fibres	Tumeurs %	Charge pulmonaire par g de tissu sec	Référence
JM 100	1 436 ^e	2,6 × 10 ⁶	2	2,1 mg	Wagner <i>et al.</i> 1984 [†]
Chrysotile	3 0832 ^e	7,0 × 10 ⁶	25	0,4 mg	
JM 100	14 023 ^{d,c} [9 625] ^u	3,6 × 10 ⁷	0	15,2 mg	2,9 × 10 ¹⁰ F ^c Le Bouffant <i>et al.</i> 1984, 1987 [†]
Chrysotile	167 938 ^e [96 271] ^u	4,3 × 10 ⁸	19	1,7 mg	1,8 × 10 ¹⁰ F ^c
JM 100	3 000 ^e	9,4 × 10 ⁶	0		1,9 × 10 ⁹ F Smith <i>et al.</i> 1987 [†]
Crocidolite	3 000 ^e	9,4 × 10 ⁶	5		3,9 × 10 ⁸ F
JM 104	576 ± 473 ^e 252 (> 5 µm L)	5,7 × 10 ⁵ 2,5 × 10 ⁵	0		(3,1 ± 1,6) × 10 ⁸ F ^e 7,0 × 10 ⁷ F (> 5) Muhle <i>et al.</i> 1987 ^{††}
Crocidolite	2 011 ± 835 ^e 162 (> 5 µm L)	2,0 × 10 ⁶ 1,6 × 10 ⁵	2		(5,6 ± 2,7) × 10 ⁸ F ^e 5,6 × 10 ⁷ F (> 5)

[†] : Exposition : 24 mois

^{††} : Charge pulmonaire exprimée par poumon, exposition : 12 mois

* : (F × ml⁻¹ × hrs). Une multiplication par un facteur d'environ 1,4 × 10⁴ serait nécessaire pour convertir le nombre total de fibres inhalées par un rat (valeur calculée sur la base de 4 ml inhalés par cycle et 60 cycles par minute ; pour un rat de 500 g)

^a : Fibres totales /ml

^c : Mesure effectuée en microscopie électronique à transmission

^d : Mesure effectuée en microscopie optique

^e : Mesure effectuée en microscopie électronique à balayage

^u : Fibres « respirables », comme indiqué par l'auteur

Laine de roche

Études par inhalation et instillation intratrachéale

Le tableau 7-1b (p. 292) présente les caractéristiques des fibres utilisées par inhalation. Le tableau 7-7 résume les résultats obtenus dans les différentes expérimentations. Trois études à long terme ont été répertoriées (Le Bouffant *et al.* 1984, 1987 ; Wagner *et al.* 1984 ; McConnell *et al.* 1994). Le travail de McConnell *et al.* (1994) se rapportait à une étude multidoses : sur le plan de la fibrose, des changements de score 4 (fibrose limitée aux bronchioles terminales et aux alvéoles proximales) étaient observés avec l'échantillon de laine de roche chez les animaux exposés à la plus forte concentration (30 mg/m³) pendant une période de 1 an et conservés pendant une durée post-exposition de 12 mois, de même que chez ceux exposés pendant 2 ans. Le score de 4 était également obtenu avec les animaux exposés au crocidolite (10 mg/m³) pendant une durée de 10 mois (délai maximum d'exposition pour cette étude).

Tableau 7-5 Études réalisées par instillation intratrachéale avec des fibres de verre (Manville corporation)

Espèce animale	Type de fibre	Longueur des fibres	Doses*	Tumeurs		Référence
				N/T†	%	
Hamster	JM104	-	1 x 26	0/64	0	Feron <i>et al.</i> 1985
Hamster	Crocidolite	-	1 x 26	0/64	0	
Hamster	JM104	50 % > 7 µm	8 x 1	48/136	35	Mohr <i>et al.</i> 1984
Hamster	JM104	50 % > 4,2 µm	8 x 1	38/138	27	
Hamster	Crocidolite	50 % > 2,1 µm	8 x 1	18/42	13	
Hamster	TiO ₂		8 x 1	2/135	15	
Rat	104/475	-	20 x 0,5	5/34	15	Pott <i>et al.</i> 1987
Rat	Crocidolite	-	20 x 0,5	15/35	43	
Rat	Solution saline	-	20 x 0,3ml	0/40	0	
Rat	JM100	19 % > 10 µm	5 x 2	0/22	0	Smith <i>et al.</i> 1987
Rat	Crocidolite	3 % > 10 µm	5 x 2	2/25	8	
Rat	Contrôles	-	-	0/150	0	

* Nombre d'instillations x quantité administrée par instillation (mg)

† : Nombre d'animaux avec tumeur/Nombre d'animaux exposés

Tableau 7-6a Pourcentage de tumeurs obtenues par inoculation intrapleurale de fibres JM104 et JM100, chez le rat

Type de fibre	Dose inoculée			Tumeurs		Référence
	mg	fibres x 10 ⁻⁵	fibres [L/Ø] x 10 ^{-5†}	N/T*	%	
JM104	20	188	21 [8/0, 25]	6 M/45	13	Monchaux <i>et al.</i> 1981
Chrysotile	20	1 600	150 [8/0, 25]	1 Ca, 14 M/33	45	
Crocidolite	20	47	0,9 [8/0, 25]	21 M/39	54	
Solution saline	2 ml	-	-	0/32	0	
JM100	20	252	6,5 [10/0,2]	4 M/48	8,3	Wagner <i>et al.</i> 1984
Chrysotile	20	196	4,7 [10/0,2]	6 M/48	12,5	
Solution saline	0,2 ml	-	-	0/24	0	

Ca : carcinome, M : mésothéliome

† n [L/Ø] Nombre de fibres dont la longueur est supérieure à L µm et le diamètre inférieur à Øµm

* Nombre d'animaux avec tumeur/Nombre d'animaux exposés

Tableau 7-6b Pourcentages de tumeurs obtenues par inoculation intrapéritonéale de fibres JM 106-104 chez le rat^o

Type de fibre	Dose inoculée (mg)	L/Ø médiane µm [†]	Tumeurs	(%)	Référence
106 « coarser »	20	30/-	12 M + 1 S + 1 Ca/37	(37,8)	Pott <i>et al.</i> 1976
106 « finer »	2	10/0,2	17 M + 3 S	(27,4)	
	10		36 M + 4 S + 1 Ca/77	(53,2)	
	2 x 25		47 M + 8 S/77	(71,4)	
106 « very finer »	2	3/0,4	1 M/34	(2,9)	
	10		2 M + 2 S/36	(11,0)	
	4 x 25		20 M + 3 S/32	(72)	
Chrysotile	2	-/-	4 M + 2 S/37	(16,2)	
	6,25		24 M + 3 S/35	(77,1)	
	25		21 M + 3 S + 1 Ca	(80,7)	
106	10	2,2/0,47	2/39	(5,1)	Pott <i>et al.</i> 1987
104/1974	10	3,5/0,3	31/59	(52,5)	
104/475	2	3,2/0,18	8/31	(26)	
TiO ₂	5	na	2/99	(2)	
	10		0/33	(0)	
	6 x 18		6/113	(5,3)	
104/475	0,5	3,2/0,18	5/30	(17)	
Crocidolite	0,5	2,1/0,20	18/32	(55)	
Chrysotile	0,5	1,2/0,03	2/32	(6)	
Chrysotile B	1,0	0,9/0,11	27/32	(84)	
TiO ₂	10,0	na	0/32	(0)	
Solution saline	1 ml	na	2/32	(6)	

Ad : adénome, AdCa : adénocarcinome, Ca : carcinome, M : mésothéliome, S : sarcome

^o Plusieurs expériences ont pu être faites dans chaque étude : toutes les valeurs ne sont pas reportées ici. On trouvera les données complémentaires dans les articles référencés

[†] [L/Ø] c'est-à-dire 50 % des fibres ont une longueur supérieure à L (µm) et 50 % ont un diamètre inférieur à Ø (µm)
na : non applicable

Dans l'étude de Wagner *et al.* (1984), le score n'atteignait pas la valeur de 4 dans les conditions d'exposition de 1 an et de post-exposition de 12 mois, ce qui n'indiquait donc pas de potentiel fibrosant pour cet échantillon. Dans les mêmes conditions, l'exposition aux fibres de chrysotile canadien de l'UICC aboutissait à un score de 4, ne démontrant pas de signe évident de fibrose. Une légère progression (score 4,7 maximum) était observée chez les animaux exposés au chrysotile, morts spontanément dans des délais dépassant 500 jours après le début de l'exposition. Cette légère progression n'était pas observée chez les animaux exposés aux laines de roche.

Peu ou pas de tumeurs étaient observées dans ces séries et la fréquence n'était jamais supérieure, au plan statistique, à celle des animaux non exposés. Dans ces trois études, les animaux exposés aux fibres d'amiante (chrysotile ou crocidolite) développaient des tumeurs pulmonaires, et 1 mésothéliome a été détecté (Tableau 7-7). Lorsque l'on compare les concentrations en fibres de l'aérosol et les dimensions des fibres, on constate, là encore, comme cela a été discuté dans le paragraphe se rapportant aux fibres de verre, la grande différence entre les MMVF et les amiantes. Ainsi, les doses cumulées à la fin de la période d'exposition diffèrent d'un facteur d'environ 7 (pour la plus forte dose de laine de roche) entre les deux types de fibres (Tableau 7-7) pour l'étude de McConnell *et al.* (1994). De plus, le nombre de fibres de crocidolite étant mesuré par microscopie optique, le nombre réel est vraisemblablement sous-estimé. Concernant les caractéristiques dimensionnelles des fibres, on observe que la majorité des fibres de laine de roche a une longueur supérieure à 5 µm puisque les fibres WHO ($L > 5 \mu\text{m}$, $\varnothing < 3 \mu\text{m}$) représentent d'environ 80 % des fibres totales. En revanche, les fibres de crocidolite présentent moins de 30 % de fibres WHO (1 610 f/ml), ce qui indique que 70 % des fibres ont une longueur $< 5 \mu\text{m}$, l'exclusion de la catégorie WHO ne pouvant pas se faire sur la base du diamètre, de toute évidence inférieure à 3 µm. Les caractéristiques dimensionnelles des fibres de l'aérosol sont indiquées dans le tableau 7-1b. Les valeurs moyennes des dimensions confirment que les fibres de crocidolite sont beaucoup plus courtes et plus fines que les fibres LR, le crocidolite ayant des dimensions (en µm) longueur/diamètre arithmétiques moyennes, géométriques moyennes et médianes respectives de 6,1/0,31 ; 4,1/0,28 et 3,8/0,30. La différence entre les deux échantillons repose aussi sur la proportion de fibres très longues. Le classement selon la limite $> 20 \mu\text{m}$ donne respectivement environ 40 % et 5 % pour les fibres LR et crocidolite. Le nombre maximum de fibres auxquelles les animaux ont été exposés est de $8,2 \times 10^5 \text{ f} \times \text{ml}^{-1} \times \text{h}$ (de laine de roche) versus $55 \times 10^5 \text{ f} \times \text{ml}^{-1} \times \text{h}$ (crocidolite) ; pour ces doses cumulées, la rétention était respectivement pour ces 2 types de fibres, par gramme de poumon sec : $1,3 \times 10^8$ et $4,0 \times 10^8$ (fibres $> 10 \mu\text{m}$) et 4×10^7 et $5,5 \times 10^7$ (fibres $> 20 \mu\text{m}$) (Tableau 7-8). Ces résultats suggèrent que des fibres de LR potentiellement tumorigènes sont présentes dans le poumon de rat, sur la base de la longueur des fibres. Cependant, le diamètre de ces fibres dans l'aérosol est de l'ordre de 1 µm, ce qui est supérieur aux limites définies par Stanton *et al.* (1977). Les fibres de crocidolite ont un diamètre beaucoup plus fin, évalué à 0,3 µm sur la base d'une observation au microscope électronique à balayage et sont donc davantage proches des critères définis par Stanton *et al.* ($\varnothing < 0,25 \mu\text{m}$).

Une étude a porté sur le hamster, dans laquelle les fibres étaient inoculées par une série d'instillations (5 fois 2 mg) (Adachi *et al.* 1991). Aucune tumeur n'était observée sur un groupe de 20 hamsters. Ces fibres, d'une origine non précisée, étaient toutefois extrêmement longues et épaisses, d'une longueur et diamètre moyens de 296 µm et 6 µm, respectivement.

Inoculation intracavitaire

Les résultats de l'inoculation intrapleurale de fibres de roche chez le rat ont montré un faible potentiel tumorigène des échantillons testés (Tableau 7-7). Wagner *et al.* (1984) ont observé, dans des groupes de 48 rats traités avec 20 mg de fibres, avec ou sans liant, de l'ordre de 5 % de mésothéliomes. Le nombre de fibres inoculées était de l'ordre de 5×10^8 et 9×10^8 fibres, ce qui correspondait à $1,6 \times 10^8$ et $2,6 \times 10^8$ fibres d'une longueur supérieure à 5 μm . Dans cette même étude, une quantité d'environ 2×10^{10} fibres de chrysotile provoquait 6 mésothéliomes. Bien que des comparaisons entre laine de roche et amiante doivent être faites avec une extrême prudence en raison des différences entre les deux types de fibres (chimie, distribution de taille...), comme cela a déjà été mentionné, on constate que, sur la base du nombre de fibres, un rapport de l'ordre de 1 à 100 existe entre les deux types de fibres.

Les études par inoculation intrapéritonéale ont montré la survenue d'un pourcentage élevé de tumeurs (Tableau 7-7).

En résumé, les fibres de laine de roche ont été essentiellement testées chez le rat. Un potentiel fibrosant a été montré avec un échantillon par inhalation ; un potentiel tumorigène n'a pu être détecté par inhalation. Les études par instillations intratrachéales sont insuffisantes et ne permettent pas de tirer des conclusions. En revanche, un taux élevé de tumeurs a été obtenu lorsque les fibres étaient administrées par voie intracavitaire.

Laine de laitier

Études par inhalation et installation intratrachéale

Trois études ont été répertoriées : deux réalisées chez le rat (Smith *et al.* 1987 ; McConnell *et al.* 1994), une chez le hamster (Smith *et al.* 1987) (Tableau 7-9). Les conclusions sont voisines de celles obtenues avec les laines de roche. Dans une étude par inhalation réalisée chez le rat et le hamster, l'échantillon comportait des fibres assez épaisses (voir Tableau 7-1b) et la longueur géométrique moyenne était de 22 μm (Smith *et al.* 1987). L'absence d'effets est difficile à interpréter en l'absence de la connaissance du nombre de fibres pouvant entrer en contact avec les cellules pulmonaires car une partie des fibres inhalées ne pouvait pas pénétrer dans le poumon, en raison de leurs dimensions. Selon Vu *et al.* (1996), chez le rat, les fibres « alvéolaires » ont un diamètre aérodynamique moyen inférieur à 3 μm , ce qui représente un diamètre réel d'environ 1 μm . Pour McConnell (1994), ces fibres ont un diamètre réel < 1,5 μm (et une longueur < 80 μm). Les données sur la rétention des fibres ont indiqué que le nombre de fibres de LL retenues dans le poumon était plus petit que le nombre de fibres LR (Tableau 7-8). Le diamètre des fibres LL retenues dans le poumon était assez proche de celui des LR, mais la longueur moyenne était un peu plus élevée, de l'ordre de 10 μm contre 15 μm pour LR.

Tableau 7-7 Expérimentations effectuées avec des fibres de laine de roche (LR) chez le rat

Voie d'exposition	Contrôle	LR	Amiante	Référence
Inhalation	Aucune	LR ^d	Chrysotile ^d	
Tumeurs ^D (%)	0/47 (0)	0/47 (0)	9/47 (19)	Le Bouffant <i>et al.</i> 1984, 1987
Dose f/ml (mg/m ³)		41 (28)	167 938 (15)	
Dose cumulée × 10 ⁻⁵				
Fibres totales	-	1,1	4 400	
Fibres > 10 µmL	-	0,66	216	
Inhalation	Aucune	LR ^c	Chrysotile ^c	
Tumeurs ^D	0/48 (0)	2 Ad/48 (4)	1 Ad, 11 AdCa/48 (25)	Wagner <i>et al.</i> 1984
Dose f/ml (mg/m ³)	-	240	3 832	
Dose cumulée × 10 ⁻⁵				
Fibres totales	-	4,4	69,7	
Fibres > [10/0,2]	-	0,09	1,7	
Inhalation	Aucune	MMVF21	Crocidolite	
Tumeurs ^D (%)	2 Ad/126 (1,6)	4 Ad, 1 Ca/114 (4,4)	10 Ad, 5 Ca, 1 M/106 (14)	McConnell <i>et al.</i> 1994
Dose f/ml (mg/m ³)	-	44 ^a (3,1)	4 214 ^a	
Dose cumulée × 10 ⁻⁵				
Fibres totales	-	1,4	55	
Fibres > 10 µmL	-	0,8	8,9	
Tumeurs ^D (%)		2 Ad, 1 Ca/115 (2,6)		
Dose f/ml (mg/m ³)		264 ^a (30,4)		
Dose cumulée × 10 ⁻⁵				
Fibres totales		8,2		
Fibres > 10 µm		2,8		

Tableau 7-7 (suite)

Voie d'exposition	Contrôle	LR		Amiante	Référence
Intrapleurale (rats)	Saline	LR + °	LR - °	Chrysotile	
Tumeurs ^D (%)	0/24 (0)	3 M/48 (6,2)	2 M/48 (4,2)	6 M/48 (12,5)	Wagner <i>et al.</i> 1984
Dose	0,5 ml	20 mg	20 mg	20 mg	
Dose cumulée x 10 ⁻⁸	-	5,3	8,6	-	
Dimension des fibres [5/tout d]*	-	1,6	2,6	196	
[5/1]*	-	0,6	1,4	-	
Intrapéritonéale (rats)					
Tumeurs ^D (%)	5/256 (1,9)	125/349 (35,8)		86/166 (51,8)	Pott <i>et al.</i> 1984, 1989

Dose cumulée : Nombre de fibres x ml⁻¹ x h

* Nombre de fibres [L > μm / Ø < μm]

° + liant ; - liant

^a Microscopie optique

^c Mesure effectuée en microscopie électronique à transmission

^d Mesure effectuée en microscopie optique

^D Nombre d'animaux avec tumeur/nombre d'animaux exposés

Tableau 7-8 Dose cumulée d'exposition et rétention des fibres dans les poumons de rats exposés, par inhalation, à des échantillons LR, LL

Type de fibre	LR	LL	Amiante	Référence
	LR		Chrysotile	
<i>Dose cumulée à la fin de l'exposition** x 10⁵</i>				
Nb fibres totales	1,1	-	44 400	Le Bouffant <i>et al.</i> 1987
Nb fibres > 10 µmL	0,66	-	216	
<i>Nb fibres/g poumon sec x 10⁻⁸</i>				
Fibres totales	0,54		177	
		LL	Crocidolite	
<i>Dose cumulée à la fin de l'exposition** x 10⁻⁵</i>				
Nb fibres totales	-	6,2	94	Smith <i>et al.</i> 1987
Nb fibres > 10 µmL		4,3	2,8	
<i>Nb fibres/g poumon sec x 10⁻⁸</i>				
Fibres totales	-		3,9	
	MMVF21	MMVF22	Crocidolite	
Sacrifice/exposition*	104/104	104/104	44/44	McConnell <i>et al.</i> 1994
LGM/DGM	15,4/0,90 ^a	13,2/0,84 ^a	4,1/0,28 ^b	
<i>Dose cumulée à la fin de l'exposition** x 10⁻⁵</i>				
Nb fibres totales	8,2	7,6	55	
Nb fibres > 10 µmL	3,5	5,1	8,9	
Nb fibres > 20 µmL	3,5	3,1	3,1	
<i>Nb fibres/g poumon sec x 10⁻⁸</i>				
Fibres totales	2,4	1,8	12,5	
Fibres > 10 µmL	1,3	0,6	4,0	
Fibres > 20 µmL	0,4	0,1	0,55	
<i>Dose cumulée à la fin de l'exposition** x 10⁻⁵</i>				
Nb fibres totales	5,8	4,9	-	
Nb fibres > 10 µmL	2,3	3,0	-	
Nb fibres > 20 µmL	2,3	1,5	-	
<i>Nb fibres/g poumon sec x 10⁻⁸</i>				
Fibres totales	2,2	0,97	-	
Fibres > 10 µmL	1,1	0,30	-	
Fibres > 20 µmL	0,26	0,04	-	
<i>Dose cumulée à la fin de l'exposition** x 10⁻⁵</i>				
Nb fibres totales	1,4	1,0	-	
Nb fibres > 10 µmL	0,8	0,62	-	
Nb fibres > 20 µmL	0,4	0,30	-	
<i>Nb fibres/g poumon sec x 10⁻⁸</i>				
Fibres totales	0,56	0,44	-	
Fibres > 10 µmL	0,30	0,14	-	
Fibres > 20 µmL	0,09	0,02	-	

* Délai depuis le début de l'exposition/durée d'exposition (en semaines)

** Fibres x ml⁻¹ x h. Il faudrait multiplier cette valeur par le volume total d'air inhalé par le rat par heure pour connaître la valeur de la quantité de fibres pouvant théoriquement être déposée dans le poumonLGM/DGM : Longueur/diamètre géométrique moyen (valeurs pour 16 mg/m³, LR et LL)^a : Longueur ; microscopie optique ; diamètre ; microscopie électronique à balayage^b : Longueur et diamètre ; microscopie électronique à balayage

A partir de ces résultats, on peut considérer que des valeurs de rétention, en fin d'exposition, de l'ordre de $2,5 \times 10^8$ fibres totales/g de poumon sec ne permettent pas de mettre en évidence, le cas échéant, un potentiel tumorigène, par inhalation. Pour un poumon total, on peut considérer très approximativement (selon le degré de fibrose) que son poids est de 1,5 g en moyenne, soit une quantité totale par poumon de l'ordre de $3,7 \times 10^8$ fibres. Parallèlement, la quantité de fibres ayant une longueur supérieure à $10 \mu\text{m}$ serait environ de 10^8 .

Un facteur important qui peut influencer la réponse biologique concerne le nombre de particules non fibreuses présentes dans un échantillon. Ces données ne sont pas toujours fournies dans la littérature. Dans le travail de McConnell *et al.* (1994), la proportion de particules non fibreuses était élevée (NF/F = 28) ; un rapport similaire était déterminé dans l'échantillon utilisé par Smith *et al.* (1987). L'échantillon de LR dont les effets ont été décrits ci-dessus possédait aussi une certaine proportion, quoique moindre, de particules non fibreuses (NF/F = 0,7).

Études réalisées par inoculation intracavitaire

A notre connaissance, une seule étude utilisant l'inoculation intrapleurale a été effectuée (Wagner *et al.* 1984) ; aucune tumeur n'a été observée après inoculation de LL, avec ou sans résine, avec des doses de 20 mg ($3,6 \times 10^8$ et $6,5 \times 10^8$ fibres respectivement) (Tableau 7-9). Chaque série comprenait un groupe de 48 rats. Par inoculation intrapéritonéale, Pott *et al.* (1987) ont observé 2 rats présentant des tumeurs sur 41 animaux inoculés avec 5 mg de LL. Dans cette étude, les animaux contrôles étaient inoculés avec 5 mg de TiO_2 . Aucune tumeur n'est survenue chez 50 animaux.

En résumé, les données obtenues avec les fibres de laine de laitier ne permettent pas de conclure sur le potentiel toxique de ces fibres car les études ont une faible puissance et/ou sont peu valides, essentiellement en raison des restrictions mentionnées sur la qualité des échantillons de fibres utilisés.

Filaments de verre

Deux études anciennes ont rapporté les résultats obtenus par administration de filaments de verre. Le travail de Stanton *et al.* (1981) mentionné ci-dessus faisait état de l'utilisation de 2 échantillons (G-21 et G-22) pour lesquels aucune augmentation du taux de tumeur n'était observée chez le rat. Toutefois, il s'agissait de fibres épaisses dont le diamètre ne correspondait pas aux critères de potentiel tumorigène définis dans cet article (diamètre $> 1,5 \mu\text{m}$). Dans l'étude de Pott *et al.* (1987) où les fibres étaient administrées par voie intrapéritonéale, des résultats similaires étaient obtenus. Là encore, il s'agissait de fibres épaisses (plus de 50 % $> 3 \mu\text{m}$ de diamètre). Les doses administrées dans cette dernière étude allaient de 10 à 250 mg.

Tableau 7-9 Expérimentations effectuées avec des fibres laines de laitier (LL) chez des hamsters et des rats : quantité de fibres (dose cumulée d'exposition) et pourcentage de tumeurs

Voie d'exposition (espèces animales)	Contrôle	LL	Amiante	Référence
Inhalation (hamsters)			Crocidolite	
Tumeurs ^D (%)	1/170 (0,6)	0/69 (0)	0/70 (0)	Smith <i>et al.</i> 1987
Dose cumulée x 10 ⁻⁵				
Fibres totales		6,2	9,4	
Inhalation (rats)			Crocidolite	
Tumeurs ^D (%)	0/184 (0)	0/55 (0)	2 + 1 M/60 (5)	Smith <i>et al.</i> 1987
Dose f/ml (mg/m ³)		200 (10)	3 000 (7)	
Dose cumulée x 10 ⁻⁵				
Fibres totales		6,2	94	
Fibres > 5 µmL		5,9	6,5	
Inhalation (rats)			Crocidolite	
Tumeurs ^D (%)	2 Ad/126 (1,6)	1 Ad, 1 Ca/116 (1,7)	10 Ad, 5 Ca, 1 M/106 (14)	McConnell <i>et al.</i> 1994
Dose f/ml (mg/m ³)		33 (3,1)	4 214 (10)	
Dose cumulée x 10 ⁻⁵				
Fibres totales		1,02	55	
Fibres > 10 µmL		0,62	8,9	
Tumeurs ^D (%)		0 (0)		
Dose f/ml (mg/m ³)		158 (16,1)		
Dose cumulée x 10 ⁻⁵				
Fibres totales		4,9		
Fibres > 10 µmL		3,0		

Tableau 7-9 (suite)

Voie d'exposition (espèces animales)	Contrôle	LL			Amiante			Référence
Inhalation (rats)					Crocidolite			
Tumeurs ^D (%)		2 Ad, 1 Ca/115 (2,6)						Mc Connell <i>et al.</i> 1994
Dose f/ml (mg/m ³)		245 (29,9)						
Dose cumulée x 10 ⁻⁵								
Fibres totales		7,6						
Fibres > 10 µmL		5,1						
Intrapleurale (rats)	Saline	LL +	LL -		Chrysotile			
Tumeurs ^D (%)	0/24 (0)	0/48 (0)	0/48 (0)		6 M/48			
Dose	0,5 ml	20 mg	20 mg		20 mg			Wagner <i>et al.</i> 1984
Dose cumulée x 10 ⁻⁸								
Total des fibres	-	3,6	6,5		196			
Dimension des fibres [5/1]*	-	0,36	0,52		nd			
Intrapéritonéale (rats)					Chrysotile			
Tumeurs ^D	0/48	2/41	6/99	2/96	9/44	26/44	35/44	Pott <i>et al.</i> 1984, 1987
(%)	(0)	(5)	(6)	(2)	(21)	(59)	(80)	
Dose	2 x 2 ml	5 mg	40 mg	40 mg	0,4 mg	2 mg	10 mg	

Légende : voir Tableau 7-2

* : nombre de fibres [L > µm/Ø < µm]

nd : non déterminé

Pathologies résultant d'études expérimentales *in vivo* avec des fibres de céramique

Études réalisées par inhalation

Des études par inhalation ont été pratiquées chez le rat et chez le hamster. Certains échantillons ont révélé un potentiel fibrosant et tumorigène, d'autres pas. De plus, des différences importantes de réponse ont été observées entre les différentes espèces pour un échantillon (RCF1).

Le tableau 7-1c (p. 294) résume les caractéristiques des échantillons utilisés Fybex, Saffil[®], kaolin, high purity, zirconia, after service (correspondant à l'échantillon kaolin chauffé à 2 400 °F pendant 24 h) pigmentary potassium titanate, fiberfrax carborundum. La composition chimique de ces fibres est reportée dans le tableau 7-10. Il est difficile de résumer en quelques mots les caractéristiques des fibres. Schématiquement, on peut dire que, sur le plan des dimensions, les fibres employées avaient une longueur moyenne de l'ordre de 10 à 20 µm et un diamètre aux environs de 1 µm, sauf PKT et Fybex, beaucoup plus fins que les autres fibres, et Fiberfrax au contraire, plus épais.

Un potentiel fibrosant a été observé chez les animaux exposés aux fibres de céramique. Lemaire *et al.* (1989) avaient montré que les fibres Fiberfrax en instillation intratrachéale (1 mg par rat) produisaient une réaction granulomateuse et l'apparition d'une fibrose précoce 1 mois après instillation. Dans les mêmes conditions, le chrysotile induisait des lésions de fibrose plus sévères. McConnell *et al.* (1995) ont observé des changements cellulaires pulmonaires et une fibrose minimale de grade 4 (voir Annexe, p. 381) après 6 mois d'exposition par inhalation à l'échantillon RCF-1, sans progression jusqu'au terme de 18 mois. Le chrysotile produisait également des anomalies de grade 4, mais après 3 mois d'exposition, et une progression était observée au-delà, jusqu'au grade 5 après 18 mois d'exposition. Ces différences peuvent être dues au type de fibres mais aussi à la différence de dose d'exposition, plus élevée pour le chrysotile que pour RCF-1. De manière similaire, Mast *et al.* (1995a et b) ont observé une fibrose de grade 4 chez le rat exposé aux échantillons RCF-1, RCF-2, RCF-3 et RCF-4 après 12 mois d'exposition. Une fibrose interstitielle était détectée dès 3 mois d'exposition, sauf avec l'échantillon RCF-4 pour lequel il fallait attendre 12 mois. Après 24 mois d'exposition, les lésions avaient peu ou pas progressé ; une progression était observée lorsque les animaux exposés 24 mois étaient maintenus pour une période de 6 mois sans exposition. Ainsi, à 30 mois, les scores étaient de 4,3, 4,2, 4,6 et 4,3 pour les quatre échantillons RCF. Un score de 4 était obtenu avec le chrysotile au

Tableau 7-10 Composition chimique des échantillons de fibres de céramique utilisés dans les différentes études

Dénomination de la fibre	Oxydes (% en poids)														Références
	SiO ₂	Fe ₂ O ₃	CaO	MgO	Al ₂ O ₃	V ₂ O ₅	MoO ₃	Cr ₂ O ₃	Na ₂ O	TiO ₂	ZrO ₂	K ₂ O	B ₂ O ₃	P ₂ O ₅	
Kaolin (RCF 1)	47,7	0,97	0,07	0,08	48,0	0,05	0,02	0,03	0,54	2,05	0,11	0,16	0,01	0,105	Mast <i>et al.</i> 1995b
High purity (RCF 3)	50,8	0,16	0,04	< 0,01	48,5	-	-	-	0,19	0,02	0,23	< 0,01	-	-	Mast <i>et al.</i> 1995a
Zirconia (RCF 2)	50,0	< 0,05	0,05	0,01	35,0	-	-	-	< 0,30	0,04	15,0	< 0,01	-	-	Mast <i>et al.</i> 1995a
Kaolin after service (RCF4)	47,7	0,97	0,07	0,08	48,0	-	-	-	0,54	2,05	0,11	0,16	-	-	Mast <i>et al.</i> 1995a
Kaolin (RCF 1)*	47,7	0,97	0,07	0,98	48,0	-	-	-	0,54	2,05	0,11	0,16	-	-	Mast <i>et al.</i> 1995a
Kaolin (RCF 1)	47,7	0,97	0,07	0,08	48,0	0,05	0,02	0,03	0,54	2,05	0,11	0,16	0,01	0,105	McConnell <i>et al.</i> 1995

* Les pourcentages donnés pour les RCF 1 sont différents dans les 2 références Mast *et al.* 1995a et b

délai maximum pour lequel il y a des données (15 mois). Ces résultats confirmaient les observations préalables de Smith *et al.* (1987) chez le rat puisque 22 % des animaux exposés présentaient des signes de fibrose (grade non précisé) contre 10 % et 14 % chez les hamsters contrôles, respectivement en chambre et air propre ou non manipulés. En revanche, seulement 1 % des hamsters exposés présentaient une fibrose, la fréquence était de 7 % et 3 % chez les hamsters contrôles.

Chez le rat, après inhalation, les fibres de céramique ont produit des tumeurs pulmonaires (Lee *et al.* 1981 ; Davis *et al.* 1984 ; Mast *et al.* 1995 a et b) et des mésothéliomes (Tableau 7-11). Le taux le plus élevé de tumeurs était obtenu dans la série rapportée par Mast *et al.* (1995 a et b). Dans ces études, les fréquences les plus élevées de tumeurs étaient observées avec les échantillons RCF-1 et RCF-3 et approchaient celle obtenue après exposition aux fibres de chrysotile. Pour l'échantillon RCF-1, une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs n'était atteinte qu'avec la dose la plus élevée. Nous devons faire remarquer que les aérosols de fibres de céramique comportent une certaine proportion de particules non fibreuses et, dans tous les cas où cela a été mesuré, la concentration en ces particules excède la concentration en fibres de céramique (voir Tableau 7-1c). Dans l'étude de Mast *et al.* 1995a et b, le rapport du nombre de particules non fibreuses à celui des fibres peut atteindre 2,5. Dans l'étude de Davis *et al.* (1984), il est de 4. Étant donné que les particules non fibreuses ont une dimension qui les rend phagocytiques par les macrophages, puisque la majorité a une dimension inférieure à 3 µm, on peut se demander si ces particules modifient les mécanismes de clairance passant par des processus physiques ou/et la réaction inflammatoire qui se développe localement.

D'après les études expérimentales réalisées chez le rat et chez le hamster, cette dernière espèce semble plus sensible que le rat pour développer des mésothéliomes après exposition à des fibres de céramique. Toutefois, il est vraisemblable que le type d'échantillon joue un rôle important. On cite souvent, pour illustrer la grande sensibilité du hamster, une étude de McConnell *et al.* (1995) dans laquelle un taux de 41 % de mésothéliomes était observé après exposition à une dose de 256 f/ml de RCF-1 (6 h/jour, 5 jours/semaine pendant 18 mois) (Tableau 7-12). Cependant, Smith *et al.* (1987), utilisant des concentrations comparables (200 f/ml) et une durée d'exposition plus longue (24 mois) n'ont observé qu'un seul mésothéliome dans un groupe de 70 hamsters. En parallèle, aucune tumeur pulmonaire ou pleurale n'était observée chez le rat, dans cette étude. Ce travail est à rapprocher d'une autre étude où les auteurs ont utilisé des fibres PKT (1 expérience) et Fybex (4 expériences) (Lee *et al.* 1981). Sur trois groupes de 12 à 18 hamsters exposés au Fybex, un seul mésothéliome était observé dans chaque groupe, ce qui représente une fréquence de 6 et 8 %. Chez le rat, aucun mésothéliome n'était observé et le nombre de tumeurs pulmonaires était de 0 (1 groupe), 1 (2 groupes) et 3 (1 groupe) (Tableau 7-11). Ainsi, on ne peut affirmer aujourd'hui que le

Tableau 7-11 Expérimentations effectuées avec des fibres de céramiques, chez le rat, par inhalation

Type de fibres	Tumeurs ^D	p°	(%)	Aérosol		Dose cumulée ^A (Nombre de fibres) × 10 ⁻⁵				Référence
				f/ml*	p/ml†	Total	L > 5 µm	L > 10 µm	Ø < 0,5 µm	
Contrôle	0/39	-	(0)	-	-	-	-	-	-	Davis <i>et al.</i> 1984
Céramique	1 Ad, 3 Ca/48	ns	(8,3)	95	380	1,5	1,47	0,44	-	
Chrysotile	15/48	< 10 ⁻⁴	(31)	500	-	7,8	-	-	-	
Crocidolite	1/48	ns	(2)	500	-	7,8	-	-	-	
Contrôle	0/42	-	(0)	-	-	-	-	-	-	Lee <i>et al.</i> 1981
PKT	0/20	ns	(0)	6 530	-	35	-	1,9	-	
Fybex	0/21	ns	(0)	6 720	-	36	20,5	3,9	-	
Fybex	1 Ad/21	ns	(4,8)	8 530	-	46	26,3	5,9	-	
Fybex	2 Ad, 1 AdCa/25	< 0,05	(12)	36 100	-	195	111,3	21,6	-	
Fybex	1 Ca/19	ns	(5,3)	101 500	-	548	312,9	99	-	
Amosite	2 Ad, 1 Ca/16	< 0,02	(18,8)	13 250	-	72	-	5,9	-	
Contrôle	1 Ad/129	-	(0,77)	-	-	-	-	-	-	Mast <i>et al.</i> 1995b
RCF 1	2 Ad/123	ns	(1,6)	36	69	1,12	0,92	0,67	0,30	
RCF 1	4 Ad, 1 Ca, 1 M/127	ns	(4,7)	91	184	2,8	2,64	2,0	0,79	
RCF 1	1 Ad, 1 Ca/124	ns	(1,6)	162	215	5,05	4,32	3,05	1,34	
RCF 1	8 Ad, 8 Ca, 2 M/123	< 10 ⁻⁴	(14,6)	234	387	7,3	6,30	4,9	1,89	

Tableau 7-11 (suite)

Type de fibres	Tumeurs ^D	p°	(%)	Aérosol		Dose cumulée ^Δ (Nombre de fibres) × 10 ⁻⁵				Référence
				f/ml*	p/ml [†]	Total	L > 5 μm	L > 10 μm	∅ < 0,5 μm	
RCF 2	4 Ad, 5 Ca, 3 M/121	< 10 ⁻³	(9,9)	268	398	8,4	6,7	4,7	1,8	Mast <i>et al.</i> 1995a
RCF 3	10 Ad, 9 Ca, 2 M/121	< 10 ⁻⁴	(17,3)	213	537	6,6	6,1	4,7	1,7	
RCF 4	2 Ad, 2 Ca, 1 M/118	ns	(4,2)	206	258	6,4	5,1	2,9	0,38	
Chrysotile	7 Ad, 6 Ca, 1 M/69	< 0,015	(20,2)	102 000	-	3 182	395	124	3 151	
Contrôle	0/34	-	(0)	-	-	-	-	-	-	Pigott <i>et al.</i> 1981
Saffil	0/32	ns	(0)	-	-	-	-	-	-	
Chrysotile	5 Ad, 1 AdCa, 3 Ca/38	< 0,03	(23)	-	-	-	-	-	-	
Contrôle	0/184	-	(0)	-	-	-	-	-	-	Smith <i>et al.</i> 1987
Fiberfrax	0/70	ns	(0)	200	6 600	6,2	6,0	5,1	0,95	
Crocidolite	2 tumeurs, 1 M/60	< 0,015	(5)	3 000	-	94	6,5	2,8	-	

^D Nombre d'animaux avec tumeur/Nombre d'animaux exposés

[°] Seuil de probabilité, sur la base d'un test exact de Fisher, comparativement au contrôle ; ns : non significatif

* Nombre total de fibres/ml

[†] Nombre de particules/ml

^Δ F × ml⁻¹ × h pour une exposition de 24 mois

Ad : adénome ; AdCa : adénocarcinome ; Ca : carcinome ; M : mésothéliome

L, ∅ : longueur, diamètre

Tableau 7-12 Nombre de tumeurs obtenues chez le hamster exposé, par inhalation, à des fibres de céramique

Type de fibres	Dose cumulée (Nb x ml ⁻¹ x h) x 10 ⁻⁵ (durée maximale d'exposition)			Dimensions (µm) fibres aérosol		Nombre d'animaux avec tumeur		Nb total	Référence
	Fibres totales	> 10 µm L	non fibreuses	L	∅	TP	Tpl		
PKT	35	1,9	nd	4,2 ^a	0,2	0	0	13	Lee <i>et al.</i> 1981
Fybex	36	3,9	nd	6,7 ^a	0,2	0	0	18	"
"	46	5,9	nd	"	"	0	1 M	12	"
"	195	21,6	nd	"	"	0	1 M	13	"
"	548	99	nd	"	"	1 Ad	1 M	16	"
Fiberfrax®	6,2	5,10	200	25 ^b	1,8 ^c	0	1 M	70	Smith <i>et al.</i> 1987
RCF 1	3,9	2,79	7,56	15,9 ^b	0,78 ^c	0	42 M	102	McConnell <i>et al.</i> 1995

^a : moyenne

^b : moyenne géométrique

^c : médiane

nd : non déterminé

Ad : Adénome ; M : mésothéliome

L, ∅ : Longueur, diamètre

Tp : Tumeur pulmonaire ; Tpl : tumeur pleurale

Nb tot : Nombre d'animaux exposés

hamster développe une fréquence élevée de mésothéliomes, suite à une exposition aux fibres de céramique. En revanche, on peut remarquer que l'échantillon RCF-1 a provoqué un taux élevé de mésothéliomes (41 %) sans tumeur pulmonaire chez le hamster, alors que le rat exposé au même type de fibres développait une faible fréquence de mésothéliomes, au maximum dans 1,6 % des cas, et une fréquence statistiquement significative de cancers du poumon (Tableau 7-13). De plus, on relève que dans les autres études portant sur le hamster, un mésothéliome était détecté dans 4 groupes d'exposition sur 6, alors qu'aucun mésothéliome n'était observé chez les animaux non traités, ce qui peut suggérer une tendance au développement de mésothéliome, bien que cela n'apparaisse pas sur le plan statistique. L'hypothèse d'une plus grande sensibilité du hamster, comparativement au rat, reste donc à démontrer et les données ne permettent pas une généralisation à tous les types de fibres. Les raisons expliquant, d'une part, le taux élevé de mésothéliomes dans l'étude de McConnell *et al.* (1995), d'autre part, les différences entre les localisations tumorales poumon/plèvre chez le hamster et le rat sont difficiles à interpréter. Les résultats obtenus par McConnell *et al.* (1995) chez le hamster, ne résultent pas de différences de doses cumulées maximales, à la fin de l'exposition, puisqu'une dose voisine de fibres RCF-1 a été administrée aux rats (5×10^5 f \times ml⁻¹ \times h) sans que des mésothéliomes soient détectés (Tableau 7-11) et un petit nombre de mésothéliomes est obtenu avec une dose plus élevée ($7,3 \times 10^5$ f \times ml⁻¹ \times h). Il est possible que l'aptitude des fibres à migrer vers la plèvre soit plus facile chez le hamster que chez le rat. Everitt *et al.* (1994), dans une étude comparative sur les lésions pleurales chez le hamster et le rat après instillation intrapleurale transthoracique, ont constaté que les hamsters développaient une plus grande prolifération mésothéliale de la partie basale de la plèvre viscérale dans les zones d'épaississement pleural. Les auteurs suggèrent l'hypothèse d'une réponse proliférative plus intense de la plèvre de hamster comme étant un paramètre à prendre en considération pour l'oncogénèse ; ils notent également qu'il est très difficile de comparer les effets des fibres entre elles car chaque échantillon contient une distribution de taille unique, avec de plus des teneurs en particules non fibreuses différentes. Si l'on compare les études de Smith *et al.* (1987) et McConnell *et al.* (1995) pour lesquelles les concentrations en fibres de l'aérosol étaient voisines, les dimensions des fibres étaient un peu différentes (Tableau 7-1c), les fibres utilisées dans la première étude étaient plus épaisses que celles utilisées dans la seconde (médiane des diamètres : 1,8 μ m versus 0,79 μ m), ce qui pourrait justifier des différences de fréquence de mésothéliomes observées dans les 2 études puisque la pénétration des fibres contenues dans le second échantillon aura été plus facile, comparativement au premier. Les différences de rétention des deux échantillons peuvent appuyer cette hypothèse (voir ci-dessous).

Lorsque l'on compare les conditions expérimentales réalisées avec un échantillon donné, RCF-1, chez le hamster et chez le rat, en exposition par inhalation, on peut souligner quelques différences. La dose cumulée maximale à laquelle les animaux ont été exposés est différente entre les 2 espèces, plus

Tableau 7-13 Comparaison de la fréquence de tumeurs obtenues, chez le rat et chez le hamster, après exposition à des fibres de céramique

Échantillon	Pourcentage et type de tumeurs				Dose cumulée $\times 10^{-5}$ $F \times ml^{-1} \times h$	Référence
	Rat		Hamster			
	poumon	plèvre	poumon	plèvre		
PKT	0	0	0	0	35	Lee <i>et al.</i> 1981
Fybex	0	0	0	0	36	Lee <i>et al.</i> 1981
Fybex	4,8 (1 Ad)	0	0	8 (1 M)	46	"
Fybex	12 (1 Ad, 1 AdCa)	0	0	7,7 (1 M)	195	"
Fybex	5,3 (1 Ca)	0	6,2 (1 Ad)	6,2 (1 M)	548	"
Fiberfrax®	0	0	0	1 (1 M)	6,2	Smith <i>et al.</i> 1987
RCF-1	1,6 (2 Ad)	0	-	-	1,1	Mast <i>et al.</i> 1995b
RCF-1	3,9 (4 Ad, 1 Ca)	0,8 (1 M)	-	-	2,8	"
RCF-1	1,6 (1 Ad, 1 Ca)	0	-	-	5,0	"
RCF-1	13 (8 Ad, 8 Ca)	1,6 (2 M)	-	-	7,3	"
RCF-1	-	-	0	41 (42 M)	4,0	McConnell <i>et al.</i> 1995

Ad : adénome ; M : mésothéliome ; AdCa : adénocarcinome ; Ca : carcinome

faible chez le hamster que chez le rat (Tableau 7-12 et 7-13), respectivement $3,9 \times 10^5$ et $7,3 \times 10^5$ f \times ml⁻¹ \times h. Il est à noter que la différence dans la quantité de fibres qui peut théoriquement être déposée dans le poumon de chaque espèce animale n'est pas nécessairement proportionnelle à ces valeurs car elle dépend de la quantité d'air inhalée, elle-même fonction de la capacité vitale des animaux. Les différences de doses maximales d'exposition calculées viennent de la durée maximum d'exposition, respectivement de 18 mois et 24 mois chez le hamster et le rat ; parallèlement, les durées maximum de survie des animaux étaient de 80 semaines et 130 semaines. En conséquence, la quantité maximale de fibres en rétention dans le poumon est plus faible chez le hamster que chez le rat ($2,4 \times 10^8$ f/g vs $3,7 \times 10^8$ f/g) (Tableau 7-14). Des quantités de fibres en rétention dans le poumon de rat, proches de celles

Tableau 7-14 Résumé des données obtenues chez le rat et le hamster, avec le même échantillon de fibres de céramique et la même méthode d'exposition

Paramètre	Études RCF-1*		Études Fiberfrax**	
	Rat	Hamster	Rat	Hamster
Aérosol				
mg/m ³	29	16,5	2	12
fibres/ml	234	162	256	200
non fibres/ml	387	215	485	6 600
Dose cumulée (f \times ml⁻¹ \times h \times 10⁻⁵)				
fibres totales	7,3	5,0	3,9	6,2
fibres > 5 μ mL	6,3	4,3	3,7	6,1
fibres \leq 0,5 μ m \varnothing	1,9	1,3	0,9	0,9
non fibreux	12,1	6,7	7,5	200
Rétention (f/g poumon sec \times 10⁸)				
fibres totales	3,7	2,7	2,4	0,22
fibres > 5 μ mL	2,7	2,2	1,6	-
fibres \leq 0,5 μ m \varnothing	1,6	1,1	1,2	-
Dimensions (μm)				
LGM	7,28	8,6	7,91	-
DGM	0,44	0,58	0,45	-
Tumeurs (%)				
<i>Animaux traités</i>				
pulmonaires	8 Ad/8 Ca (13)	0 (0)	0	0
pleurales	2 M (1,6)	42 (M) (41)	0	1 M (1,4)
<i>Animaux contrôles</i>				
	1 Ad (0,77)	0 (0)	0	0

Ad : adénome, Ca : carcinome, M : mésothéliome

DGM, LGM : diamètre géométrique moyen, longueur géométrique moyenne

* Mast *et al.* 1995b ; McConnell *et al.* 1995

** Smith *et al.* 1987

déterminées chez le hamster ($2,4 \times 10^8$ f/g de poumon sec) sont observées après exposition à une concentration de 16 mg/m^3 : $2,6 \times 10^8$ et $2,7 \times 10^8$ f/g de poumon sec respectivement pour des durées d'exposition de 18 ou 24 mois. Pour cette dose d'exposition, 1 seul carcinome est observé chez le rat (exposition 24 mois), non observé dans les séries non traitées. Cela indique que chez le rat, sur la base de cette expérience, il n'a pas été mis en évidence un excès statistiquement significatif de cancers du poumon : seule l'étude dose-effet employant une dose de 30 mg/m^3 a permis de détecter un excès statistiquement significatif de cancers du poumon.

Les commentaires faits ci-dessus appellent quelques remarques complémentaires concernant les études de rétention pulmonaire. Lorsque l'on regarde la teneur du poumon en fibres, après exposition, afin de comparer ces valeurs aux taux de tumeurs obtenues, dans les études à long terme, on peut tenir compte de la dose à la fin de l'exposition, mais aussi prendre en considération d'autres données. Dans les différents travaux expérimentaux, plusieurs situations sont rencontrées :

- le sacrifice des animaux a lieu immédiatement après la fin de l'exposition. Celles-ci sont de durées variables : 3, 6, 12, 18 et/ou 24 mois. Dans ce cas, seules les études portant sur des durées de 24 mois peuvent être considérées pour des études de carcinogénèse ;
- le sacrifice des animaux a lieu après une durée post-exposition. Dans ce cas, l'exposition peut être par exemple de 12 mois et le sacrifice 12 mois plus tard.

Dans l'ensemble, les expositions d'une durée inférieure à la durée de vie moyenne d'un animal sont effectuées à des fins de détermination de la rétention pulmonaire en fibres ou d'étude de l'évolution de la fibrose. D'après les enseignements tirés de la situation observée chez l'homme, on sait que le délai de formation des tumeurs respiratoires est long, plus particulièrement pour le mésothéliome. Ainsi, la teneur en fibres, dans le poumon, au moment de l'observation des tumeurs, ne rend pas forcément compte du nombre et de la qualité des fibres qui ont provoqué, initié ou favorisé le développement des tumeurs. Il en est de même pour la fibrose qui, on le sait, évolue longtemps après la cessation de l'exposition. Dans le paragraphe consacré au devenir des fibres dans le poumon et au rôle de la biopersistance comme paramètre du potentiel carcinogène des fibres, cette remarque sera prise en considération, et la fréquence de tumeurs sera comparée aux teneurs du poumon en fibres, au cours de l'exposition (voir p. 343).

Études réalisées par instillation intratrachéale

Dans deux études où des fibres de céramique ont été instillées, d'une part, chez le hamster, d'autre part, chez le rat, aucune tumeur n'était observée, contrairement aux fibres d'amiante (Tableau 7-15) (Smith *et al.* 1987 ; Adachi *et al.*

1991). Les groupes inoculés avec des fibres de céramique comportaient respectivement 42 hamsters et 22 rats. Le taux de tumeurs obtenues avec les fibres d'amiante étaient 74 % chez le hamster et 8 % chez le rat.

Tableau 7-15 Études réalisées avec des fibres de céramique par instillation intratrachéale chez le rat et le hamster

Type de fibres	Dose*	Nb Fibres totales	Tumeurs [†]	Référence
Fiberfrax®	5 × 2	1,7 × 10 ⁵	R : 0/22 H : 0/22	Smith <i>et al.</i> 1987
Crocidolite	5 × 2	25 × 10 ⁵	R : 2/25 H : 20/27	
Contrôles	-	-	R : 0/150 H : 0/169	
Titanate de potassium	2 × 5	-	H : 0/20	Adachi <i>et al.</i> 1991
Contrôles	-	-	H : 0/20	

* Nombre d'instillations × quantité (mg) par instillation

† Nombre d'animaux avec tumeur/nombre d'animaux exposés. R : rat ; H : hamster

Études réalisées par inoculation intracavitaire

Plusieurs auteurs ont rapporté un taux élevé de tumeurs, que l'inoculation soit intrapleurale ou intrapéritonéale (Tableau 7-16). Dans le travail de Stanton *et al.* (1981), 2 échantillons d'octotitanate de potassium produisaient un taux très élevé de sarcomes de la plèvre, autour de 70 %, alors qu'un échantillon de titanate de nickel non fibreux en produisait 5 % (chez les animaux contrôles, le taux de tumeurs pleurales était de l'ordre de 2 % ; voir p. 299). Ces échantillons fibreux comportaient une forte proportion de fibres dont les caractéristiques dimensionnelles correspondaient aux critères de définition des fibres induisant la plus forte probabilité de tumeurs ($L > 8\mu\text{m}$; $\varnothing \leq 0,25\mu\text{m}$). D'autres échantillons fibreux d'oxyde d'aluminium étaient employés ; leur potentiel tumorigène était fonction du nombre de ces fibres critiques présentes dans l'échantillon (Tableau 7-16).

Piggott et Ismaehl (1992) ont, observé des tumeurs, également trouvées chez les animaux contrôles. Des mésothéliomes n'étaient toutefois présents que dans les groupes exposés à l'aluminosilicate B et au chrysotile (Tableau 7-16).

Par inoculation intrapéritonéale, des taux élevés de tumeurs étaient le plus souvent observés. En général, les fibres étaient administrées en une seule fois, mais les protocoles expérimentaux différaient dans l'étude de Pott *et al.* (1989) où plusieurs injections étaient pratiquées (Tableau 7-16). Dans l'étude

Tableau 7-16 Études réalisées avec des fibres de céramique, par administration intracavitaire, chez le rat

Type de fibres	Dose (mg)	Nb fibres totales	Tumeurs		Référence
			T/N [†]	(%)	
Administration intrapleurale					
Céramique	20	-	3/31	(9,7)	Wagner <i>et al.</i> 1973
Chrysotile	20	-	23/36	(64)	
Oxyde d'aluminium (non fibreux)	20	-	1/35	(2)	
Octotitanate de potassium Oxyde d'aluminium	40	-	Fonction du nombre de fibres L > 8µm ; Ø ≤ 0,25 µm		Stanton <i>et al.</i> 1981
Saffil [®]	20	-	0/48	(0)	Piggott <i>et al.</i> 1982
Chrysotile	20	-	7/48	(15)	
Contrôles	sol. saline	-	0/48	(0)	
Saffil [®] âgé [‡]	20	-	16/48[0M]*	(33)	Piggott et Ismaehl 1992
Saffil [®]	20	-	13/48[0M]	(27)	
Aluminosilicate A	20	-	9/48[0M]	(19,5)	
Aluminosilicate B	20	-	18/46[3M]	(39)	
Chrysotile	20	-	25/48[7M]	(52)	
Contrôles	-	-	16/48[0M]	(33)	
Administration intrapéritonéale					
Céramique	25	2,4 x 10 ⁸	3/32	(9)	Davis <i>et al.</i> 1984
Chrysotile	25	13 x 10 ⁸	31/32	(97)	
Crocidolite	25	13 x 10 ⁸	39/32	(90)	
Contrôles	-	-	0/39	(0)	
Fiberfrax [®]	1	-	0/40	(0)	Maltoni <i>et al.</i> 1989
"	5	-	0/40	(0)	
"	10	-	5/40	(12,5)	
Chrysotile	1	-	0/40	(0)	
"	5	-	11/40	(27)	
"	10	-	14/40	(35)	
Contrôles	eau	-	0/40	(0)	
Fiberfrax [®]	5x9 mg	-	33/47	(70)	Pott <i>et al.</i> 1989
MAN	5 x 15 mg	-	12/54	(22)	
Chrysotile	1 mg	-	45/54	(83)	
TiO ₂ (particules)	5 x 20 mg	-	2/53	(3,8)	
Contrôles	sol. saline	-	2/102	(2)	
Fiberfrax [®]	25	4,2 x 10 ⁸	19/23	(83)	Smith <i>et al.</i> 1987
Crocidolite	25	107 x 10 ⁸	20/25	(80)	
Contrôles	-	-	0/150	(0)	

[†] Nombre d'animaux avec tumeur/nombre d'animaux exposés
[‡] à plus de 1 200°C pendant plus de 1 000 heures

* Tumeurs tous sites ; M : mésothéliome

de Smith *et al.* (1987), le pourcentage de tumeurs obtenues avec des doses équivalentes de fibres, administrées chez le hamster, était respectivement 20 et 40 % de tumeurs pour les fibres fiberfrax et crocidolite (contrôles = 0 %).

On constate donc un potentiel tumorigène de la plupart des échantillons testés par voie intracavitaire avec une dépendance selon les dimensions des fibres, démontrée dans l'étude de Stanton *et al.* (1981). Si l'on considère les études n'ayant pas démontré de potentiel tumorigène par instillation intratrachéale ou par inoculation intracavitaire, on constate que les échantillons céramiques fiberfrax et titanate de potassium utilisés dans les expériences par instillation avaient un diamètre géométrique moyen de 0,9 μm (fiberfrax) et un diamètre moyen de 0,36 μm (titanate de potassium). L'absence d'effet peut être dû à un dépôt trop faible des fibres dans le poumon puisque une certaine proportion de fibres est éliminée par le tractus gastro-intestinal. De plus, l'échantillon fiberfrax comporte seulement environ 10 % de fibres potentiellement tumorigènes sur la base des dimensions définies dans l'article de Stanton *et al.* (1981).

L'échantillon Saffil[®], pour sa part, est constitué de fibres de diamètre supérieur à 2 μm . L'aluminosilicate B utilisé par Piggott et Ismaehl (1992) a également un diamètre médian aux environs de 2 μm mais cet échantillon comporte 13,4 % de fibres > 10 μm de long et < 1 μm de diamètre, contre 1 à 2 % pour les autres céramiques testées dans ce travail. Ainsi, dans cette étude, c'est l'échantillon qui comportait des fibres fines qui produisait des mésothéliomes.

Conclusions sur les résultats obtenus avec les laines d'isolation et les céramiques

Les études par inhalation ont été, dans leur grande majorité, réalisées chez le rat. Dans l'ensemble, le nombre de tumeurs obtenues avec les laines de verre, de roche ou de laitier est faible, et n'est pas statistiquement augmenté par rapport aux groupes d'animaux non traités, alors que certains échantillons de céramiques produisaient un taux plus important de tumeurs. Il faut remarquer que, dans plusieurs études, les dimensions des fibres, particulièrement leur diamètre élevé, les rendaient difficilement inhalables.

Dans toutes ces études, on constate que les doses de fibres auxquelles les animaux ont été exposés sont beaucoup plus faibles que celles utilisées dans les cas d'exposition aux fibres d'amiante (100 à 1 000 fois plus faible lorsque le nombre total de fibres est considéré en dose cumulée). Dans les études récentes, par exemple, celles réalisées autour du programme RCC (Hesterberg *et al.* 1993 ; McConnell *et al.* 1995 ; Mast *et al.* 1995 a et b), les auteurs ont utilisé la dose MTD, ce qui indiquerait que les fibres MMVF provoquent, à dose beaucoup plus faible que les amiantes, des réactions pulmonaires.

Laines de verre et fibres de verre

En résumé, des études par inhalation réalisées chez le rat n'ont pas montré, par rapport aux contrôles respectifs, une augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs chez les animaux exposés aux laines de verre ou aux fibres de verre. Toutefois, les résultats ne permettent pas de conclure de manière ferme à l'absence de potentiel tumorigène des fibres. On relève en effet quelques interrogations sur la méthodologie. Dans certaines études, le diamètre des fibres était tel que peu d'entre elles étaient vraisemblablement inhalables (Tableau 7-1a). Il est clair que des échantillons de diamètre supérieur à 3,5 μm (Moorman *et al.* 1988) ou de 3 à 5 μm de diamètre (Smith *et al.* 1987) comportent des fibres qui ont peu de chances d'être déposées dans le poumon de rat. Des échantillons de plus petit diamètre moyen tels que ceux utilisés par Lee *et al.* (1981) sont en fait constitués de fibres présentant une large distribution de diamètres, par exemple de 0,2 à 6,5 μm pour les fibres de verre. Pour certaines études, une ou quelques tumeurs en excès par rapport à ce qui est observé chez les animaux contrôles non traités étaient observées. Cette différence n'a pas de signification statistique, par manque de puissance, même si les contrôles « amiante » donnent un excès statistiquement significatif de cancers (Wagner *et al.* 1984 ; Le Bouffant *et al.* 1984 ; Hesterberg *et al.* 1993). On constate que, dans toutes ces études, le nombre de fibres MMVF auxquelles les animaux ont été exposés était considérablement moindre que celui des fibres d'amiante (Tableau 7-2a). On note également (Tableau 7-1a) que, lorsque cela était déterminé, le nombre de particules non fibreuses excédait celui des fibres, sans que l'on connaisse l'effet de cette association.

Les résultats des études par inhalation effectuées avec des fibres JM100 et JM104 de faible diamètre, plus inhalables que les fibres mentionnées ci-dessus, ont permis toutefois d'obtenir des dépôts de fibres intrapulmonaires importants, voisins, voire supérieurs à ceux obtenus avec des fibres d'amiante utilisées comme contrôle positif (Le Bouffant *et al.* 1984, 1987 ; Smith *et al.* 1987) (Tableau 7-4). Dans ces études, cela n'est pas associé à une augmentation du taux de tumeurs. Mais on ignore quelles sont les dimensions (longueur, diamètre) des fibres retenues dans le poumon et on ne dispose pas de données permettant de connaître la précision sur la mesure des concentrations intrapulmonaires en fibres. Ces observations suggèrent toutefois que la connaissance du nombre de fibres déposées dans le poumon ne permet pas de préjuger du nombre de tumeurs observables. On peut par ailleurs faire remarquer que le nombre de fibres présentes dans le poumon après deux ans d'exposition chez le rat n'est peut être pas le meilleur paramètre à prendre en considération, étant donné le délai nécessaire à l'évolution tumorale.

Les études réalisées par inhalation chez le hamster ne permettent pas de mieux préciser le potentiel carcinogène des laines de verre ou fibres de verre

puisque les mêmes réserves quant à la pertinence des fibres employées s'appliquent ici et que, de plus, les fibres d'amiante ne démontreraient aucun potentiel tumorigène (Tableau 7-2a).

En revanche, les études réalisées par instillation intratrachéale ou par inoculation intracavitaire ont clairement démontré un potentiel tumorigène, pour certains échantillons (Tableaux 7-2b, 7-5 et 7-6). Selon Stanton *et al.* (1981), comme cela a été mentionné à plusieurs reprises, la probabilité de formation de tumeurs au niveau pleural est fonction du nombre de fibres longues et fines, avec une coupure : $L > 8 \mu\text{m}$, $\varnothing \leq 0,25 \mu\text{m}$, permettant de définir le meilleur ajustement de la courbe dose-réponse. Pour Roller *et al.* (1996), un effet carcinogène est observé si un nombre suffisant de fibres longues, fines et durables est inoculé. On reviendra plus loin sur la notion de durabilité.

Laine de roche et laine de laitier

Contrairement aux études épidémiologiques chez l'homme où il est difficile de différencier entre exposition aux laines de roche et aux laines de laitier (voir chapitre 3), les études réalisées chez l'animal ont distingué les deux types de fibres. En résumé, l'analyse des résultats par inhalation est voisine de celle faite pour les fibres de verre (dose cumulée moins élevée que pour les amiantes ; fibres plus épaisses parfois non respirables, excès du nombre de particules non fibreuses par rapport aux fibres). Avec ces fibres, on ne relève pas d'augmentation de fréquence de tumeurs pulmonaires ou pleurales par inhalation. Quelques tumeurs sont observées en utilisant l'inoculation intrapleurale de laine de roche mais non de laine de laitier (Wagner *et al.* 1984). Après inoculation intrapéritonéale, des taux élevés de tumeurs sont obtenus avec les laines de roche. Il faut noter que le nombre d'études effectuées avec ces fibres est plus petit qu'avec les fibres de verre ou laine de verre. En effet, nous avons rapporté ici seulement deux études par inhalation chez le rat avec LL et trois études avec LR. Il n'a pas été rapporté d'étude utilisant la voie intratrachéale. Par administration intrapleurale, une seule étude est indiquée ; le travail de Stanton *et al.* (1981) ne mentionne pas précisément l'utilisation de LL et LR. Dans les tableaux, les résultats obtenus par Pott *et al.* (1984, 1989) ont été regroupés.

Fibres de céramique

L'effet des fibres de céramiques a été largement étudié par inhalation (6 études), instillation intratrachéale chez le rat et le hamster et inoculation intracavitaire (huit études ont été répertoriées). A l'inverse, des résultats obtenus avec LV, FV, LL et LR, les conclusions des études utilisant des fibres de céramique ont clairement montré un potentiel tumorigène pour certains échantillons. Bien que des analyses statistiques soient rarement effectuées

dans les différentes études publiées, nous avons réalisé un test de Fisher pour comparer les nombres de tumeurs dans les séries traitées, par rapport aux contrôles. Sur la base de cette analyse, des augmentations statistiquement significatives du nombre de tumeurs sont obtenues pour des doses cumulées, en nombre total de fibres, élevées dans l'étude de Lee *et al.* (1981) (Tableau 7-11). Une telle dose est atteinte dans l'étude de Le Bouffant *et al.* (1984, 1987) seulement avec des fibres JM100, alors que les autres études effectuées avec des FV, LV, FR ou LL utilisaient des doses d'un ou deux ordres de grandeur inférieurs. Des doses cumulées plus faibles (environ 30 fois) ont été cependant utilisées dans des études « positives » avec RCF-1, RCF-2, RCF-3, ce qui indique que la dose cumulée, en fibres totales n'est pas le seul paramètre qui doit conditionner la réponse tumorale. Là encore, les caractéristiques individuelles des fibres doivent être prises en considération si l'on veut pouvoir effectuer des comparaisons entre les différentes études. On voit en effet que, bien que des échantillons puissent présenter des dimensions moyennes comparables, ils montrent, pour les différentes fibres, des caractéristiques qualitatives et quantitatives différentes. Si l'on compare par exemple les conditions d'exposition aux quatre échantillons RCF, on constate que, pour une dose cumulée voisine (correspondant à la dose maximale de 30 mg/m^3), alors le nombre total de fibres est voisin pour les 4 échantillons, de l'ordre de $7 \times 10^5 \text{ F} \times \text{ml}^{-1} \times \text{h}$, le nombre de fibres « longues » : $> 10 \mu\text{m}$ de longueur et « fines » : $< 0,5 \mu\text{m} \varnothing$, est 2 et 4 fois plus petit pour l'échantillon RCF4 que pour les trois autres échantillons (Tableau 7-11). On peut se demander le sens de cette différence en regard du plus petit nombre de tumeurs (statistiquement non significatif) produit par cet échantillon, comparativement aux trois autres. En effet, puisqu'il a été démontré par ailleurs que le potentiel tumorigène est dépendant du nombre de fibres « longues » et « fines », on peut suggérer que les différences de tumorigénicité sont dépendantes de ce paramètre.

Il est intéressant de considérer ici les réserves faites précédemment, qui nous ont amenés à refuser de conclure définitivement sur un potentiel carcinogène de LV, FV, LL et LR, et de voir si cela s'applique aux fibres de céramique, ce qui, dans l'hypothèse d'une réponse positive, affaiblirait les réserves faites précédemment.

- Avec les fibres de céramique, tout comme avec les autres fibres, la dose cumulée d'exposition est le plus souvent inférieure à celle des amiantes (Tableau 7-11) et la valeur relative de ce paramètre vient d'être discutée.
- Les diamètres des fibres de céramique sont aussi supérieurs à ceux des fibres d'amiante. Toutefois, les dimensions moyennes sont assez proches de celles de certains échantillons de verre, de roche ou de laitier pour lesquels il n'était pas observé d'augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs. Sur la base du nombre de fibres supérieures à $10 \mu\text{m}$ de long, la comparaison des tableaux 7-7, 7-9 et 7-11 indique une valeur plus petite pour l'échantillon de laine de roche utilisé par McConnell *et al.* (1994) et voisine

pour la plus forte dose de l'échantillon de laine de laitier employé dans ce même travail. Le manque de données sur la distribution des diamètres ne permet toutefois pas d'aller au-delà de cette comparaison.

Les résultats des études par administration intracavitaire de fibres de céramique ont confirmé que des tumeurs pouvaient être observées après injection de fibres, avec des fréquences qui n'étaient pas nécessairement globalement plus élevées qu'avec les autres types de MMVF.

Commentaires sur les études réalisées par inhalation

Bien que, incontestablement, l'exposition par inhalation représente la voie d'exposition naturelle pour étudier les effets des fibres sur le système respiratoire de l'homme, **un certain nombre de questions doivent être posées, qui suggèrent que les conclusions sur l'absence d'effet statistiquement significatif, en général, des fibres LR, LL et LV par inhalation, doivent jusqu'ici, être considérées avec une extrême prudence** (certaines de ces remarques peuvent aussi être prises en considération pour les autres voies d'exposition. Notamment, outre les interrogations formulées ci-dessus :

- Quelle est la représentativité des échantillons de fibres aérosolisées, par rapport à ce qui est utilisé dans l'industrie et commercialisé, auxquels les travailleurs et les utilisateurs pourraient être exposés ? En dehors de l'absence de liant qui a été souvent mentionnée et qui éloigne semble-t-il les échantillons « expérimentaux » des échantillons « naturels », la méthode de préparation des fibres sélectionne une très petite fraction des produits de départ. McConnell *et al.* (1994) mentionnent que, partant de 4 tonnes de produit brut de fibres LR et LL, ils obtiennent 10 kg de fibres stock ayant des dimensions convenables pour des études par inhalation chez le rat, soit un rendement de 0,25 %. Dans le cas des fibres de céramique, le rendement serait de 1 % (McConnell *et al.* 1995). Un échantillon de fibres de crocidolite brut de 50 kg donnait, pour sa part, 10 kg de fibres aux dimensions requises, soit un rendement de 20 %. Cela illustre les différences entre les caractéristiques des MMVF, comparativement aux amiantes.

- Une autre interrogation concerne le rôle éventuel des particules non fibreuses. Comme cela a été noté également lors de la description des travaux répertoriés dans les chapitres précédents, il est remarquable que les échantillons MMVF comportent un grand nombre de particules non fibreuses et le rapport non-fibreux/fibreux excède très souvent 1, plus particulièrement pour les fibres de céramique où un rapport de 30 a pu être observé. Ainsi, dans la plupart des cas, les animaux ont été en fait exposés à un mélange de particules, fibreuses et non fibreuses. Étant donné que ces dernières ont une dimension telle qu'elles peuvent être phagocytées par les macrophages, il est évident que ce phénomène doit intervenir dans la clairance des macrophages et le développement de la réaction inflammatoire, mais son influence sur les effets des fibres n'a pas été étudiée en soi. On peut cependant mentionner un article de

Davis *et al.* (1991) qui ont étudié la fréquence des tumeurs chez des rats soumis à une exposition de fibres et de particules non fibreuses. Il s'agissait de chrysotile et d'amosite, couplé à du quartz ou à de l'oxyde de titane. Les résultats ont montré que la fréquence de tumeurs pulmonaires, incluant le mésothéliome, observée en présence de particules était plus élevée qu'en l'absence de particules (il n'y a pas d'étude statistique mais les groupes « amiante seule » proviennent de séries antérieures ; les animaux non traités présentaient un taux de tumeurs pulmonaires de 4,5 % sans aucun mésothéliome) (Tableau 7-17).

Tableau 7-17 Influence de la présence de particules sur la fréquence de tumeurs observées chez le rat

Exposition	% Tumeurs pulmonaires (% méso)		Exposition	% Tumeurs pulmonaires (% méso)	
Chrysotile	35	(0)	Amosite	35	(5)
+ TiO ₂	63	(4,8)	+ TiO ₂	50	(5)
+ quartz	58	(15,8)	+ quartz	67	(20)

Cette augmentation n'était pas liée à une augmentation de la charge en fibres. En effet, pour l'amosite cette quantité était équivalente quel que soit le type d'exposition ; pour le chrysotile, elle était augmentée en présence de TiO₂ mais diminuée en présence de quartz (mesure faite 6 mois après la fin de l'exposition d'une année). Ce dernier résultat est intéressant à double titre, d'une part, parce qu'il suggère que l'exposition à des poussières mixtes peut moduler dans un sens ou dans l'autre le nombre de fibres en rétention dans le poumon ; d'autre part, parce qu'il pose la question du rôle de la solubilité et des relations entre rétention pulmonaire et rétention pleurale. En effet, les auteurs interprètent les résultats en formulant plusieurs hypothèses : l'exposition à certaines particules (ici quartz) peut entraîner une dissolution plus rapide du chrysotile et/ou favoriser le passage des fibres vers la plèvre (les auteurs constatent une augmentation des fibres pleurales en cas d'exposition mixte, par rapport à l'amiante seule). On se pose alors les questions suivantes : selon la première hypothèse, cela remet en cause le principe selon lequel la dissolution des fibres favorise leur innocuité puisqu'on observerait l'inverse. Sous cette hypothèse, on est bien obligé de penser que la biopersistance n'est pas un paramètre majeur de la carcinogénicité. Selon la seconde hypothèse d'une translocation vers la plèvre favorisée, on s'interroge sur la pertinence de la mesure de la rétention pulmonaire comme facteur de risque pour le mésothéliome. On constate que ces résultats soulèvent des questions fondamentales mais on manque de données pour formuler des réponses objectives.

Ainsi, certaines questions se posent pour lesquelles il n'y a pas aujourd'hui de réponse claire : les particules non fibreuses associées aux échantillons de fibres

MMVF sont-elles présentes dans les aérosols respirés par l'homme ? Est-ce que les particules non fibreuses modifient la réponse pulmonaire aux fibres ? Si oui, en quoi ? A priori, il semble que ces particules non fibreuses n'aient pas de potentiel tumorigène propre, du moins pour certaines qui ont été administrées seules (Smith *et al.* 1987).

- On peut aussi se demander comment interpréter un excès de tumeurs de l'appareil respiratoire survenant chez le rat, après inhalation. Les résultats obtenus avec les fibres RCF montrent bien que quelques tumeurs supplémentaires peuvent alerter quant à un potentiel tumorigène possible : l'excès de 1 à 4 tumeurs dont 1 mésothéliome après exposition aux plus faibles doses de RCF-1 peut faire considérer ces changements comme n'étant pas seulement le fait du hasard, au regard des résultats obtenus avec la plus forte dose. Dans ce cas, on peut suggérer l'hypothèse d'un potentiel tumorigène de RCF-4, sans pouvoir l'affirmer. Un raisonnement similaire peut s'appliquer à l'échantillon Fybex. On peut alors s'interroger sur le potentiel réel d'autres fibres telles que MMVF 11 pour laquelle une tendance à un excès de tumeurs pulmonaires est observé. Pour avoir une réponse plus sûre, il faudrait augmenter considérablement le nombre d'animaux par lot et le nombre de points pour établir une relation dose-effet.

- Enfin, on peut se demander si les études par inhalation ont apporté davantage d'informations que ne l'on fait les études par d'autres voies d'administration. Le potentiel tumorigène des fibres d'amiante, surtout le crocidolite, non détectable ou à peine détectable dans les études par inhalation, apparaissait évident par administration intrapleurale ou intrapéritonéale.

- Sur le plan des mécanismes d'action des fibres, les différences de réponses en terme de pourcentage de tumeurs d'une étude à l'autre, avec un même type de fibres, ou d'un type de fibres à l'autre, pour une même étude, sont souvent très difficiles à interpréter étant donné la grande hétérogénéité d'analyse des paramètres dimensionnels des fibres (méthode d'analyse et type de mesure). On regrette de ne pouvoir disposer d'une analyse bivariée (longueur/diamètre) des fibres en rétention dans le poumon, ce qui pourrait permettre de déterminer s'il existe une relation entre la quantité de fibres à dimensions « critiques », comme défini par administration intrapleurale, et le potentiel tumorigène. Ces données, si elles existaient, auraient l'avantage de permettre de comparer les résultats des études par administration intrapleurale et par inhalation.

Commentaires sur la rétention des fibres dans le poumon, après inhalation

La notion de biopersistance qui a été introduite au cours des dernières années tente d'apporter un paramètre différentiel supplémentaire entre les types de fibres, comme cela sera discuté plus loin, en distinguant les fibres selon leur capacité à persister physiquement et chimiquement dans le poumon. Avant

d'aborder cette question, on peut tenter de tirer des enseignements sur la connaissance de la quantité et des caractéristiques de fibres en rétention dans le poumon, après inhalation.

Il est logique de penser que, pour des fibres d'un potentiel tumorigène donné, l'effet tumorigène sera fonction du nombre de fibres présentes dans le poumon, avec un recul, dans le temps, assez long pour permettre l'expression tumorale. Si toutes les fibres n'ont pas le même potentiel, par exemple selon leurs dimensions et/ou leur durabilité, il faudra tenir compte de leur proportion pour établir les relations dose-réponse. Dans le tableau 7-18 ont été résumées les données sur la rétention de différents types de fibres de verre, roche, laitier et céramique provenant de différentes études où le même système d'exposition *nose-only* a été employé et où des analyses similaires des caractéristiques des fibres ont été effectuées (Hesterberg *et al.* 1993 ; McConnell *et al.* 1994 ; Mast *et al.* 1995a et b). A titre de référence, les données obtenues avec les amiantes ont été aussi reportées. Lorsqu'elles étaient connues, les valeurs trouvées après 12 mois d'exposition ont été mentionnées pour tenter d'avoir une idée de la teneur du poumon en fibres, en amont de l'expression tumorale. La figure 7-1 rassemble les résultats concernant le nombre total de fibres WHO en fonction du pourcentage de tumeurs observées à la fin de l'étude. Sur la figure 7-1a, on trouve les valeurs 12 mois après le début de l'exposition et sur la figure 7-1b, les valeurs à 24 mois. On constate qu'il n'y a aucune corrélation entre ces deux paramètres et donc que la connaissance du nombre total de fibres ne renseigne pas sur le nombre de tumeurs attendues après inhalation, même pour un type donné de fibres telles que les céramiques.

En effet, les figures 7-1a et 7-b montrent qu'il n'y a pas de corrélation entre le nombre de fibres WHO en rétention après 12 mois ou 24 mois d'exposition et le pourcentage d'excès de tumeurs après 24 mois d'exposition (la durée maximale de vie des animaux, dans ces études, est d'environ 30 mois). Si l'on considère la figure 7-1a, on peut estimer que des excès statistiquement significatifs de tumeurs ne sont observés que si le nombre de fibres en rétention est de l'ordre de 2×10^5 fibres WHO par gramme de poumon sec. Toutefois, cette condition n'apparaît pas suffisante puisque certains échantillons (RW, MMVF11) présentent, pour certaines doses, des rétentions supérieures, en tenant compte des écarts inter-animal (voir flèches). Cependant, si l'on regarde les valeurs de rétention pulmonaire après 24 mois d'exposition, on observe que pour l'échantillon RW, le nombre de fibres déposées n'est pas augmenté ; par ailleurs, pour les fibres MMVF11, on constate une augmentation nette de la quantité de fibres déposées, en moyenne, chez des animaux exposés à ce type de fibres, mais aussi une énorme variation d'un animal à l'autre. Ainsi, pour ces deux types de fibres, aux doses considérées, on peut suggérer que, d'une part, il n'y a pas eu accumulation de fibres après 12 mois d'exposition et que, d'autre part, les animaux ont été exposés ou ont répondu à l'exposition de manière très hétérogène. Après 24 mois d'exposition

Tableau 7-18 Rétention des fibres MMVF dans le poumon après inhalation pour des durées exposition/sacrifice de 12/12 mois et 24/24^Δ mois. Pour simplifier, seules les valeurs moyennes sans les écarts-types ont été indiquées

Type de fibres	Nombre de fibres en rétention par gramme de poumon sec x 10 ⁻⁸				% Tumeurs traités vs (contrôles)	Dimensions			
	12/12		24/24			12/12		24/24	
	WHO* > 10 µmL		WHO > 10 µmL			DGM	LGM	DGM	LGM
MMVF 10 (rat)	1,71	0,62 [†]	2,90	2,06 [†]	6,03 (3,2)	0,55	7,25	0,42	6,78
"	0,87	-	1,85	-	0,80 (3,2)	-	-	-	-
"	0,19	-	0,24	-	0,0 (3,2)	-	-	-	-
MMVF 11 (rat)	2,80	1,27 [†]	5,00	1,82 [†]	2,67 (3,2)	0,43	8,47	0,47	7,34
"	1,83	-	2,35	-	7,50 (3,2)	-	-	-	-
"	0,29	-	0,48	-	3,4 (3,2)	-	-	-	-
RW	0,55	0,28	0,56	0,30	4,4 (1,6)	-	-	-	-
"	2,10	1,19	2,17	1,12	0,0 (1,6)	-	-	-	-
"	3,19	1,74	2,42	1,34	2,6 (1,6)	-	-	-	-
SW (rat)	0,23	0,07	0,44	0,14	1,7 (1,6)	-	-	-	-
"	1,44	0,45	0,97	0,29	0,0 (1,6)	-	-	-	-
"	2,25	0,54	1,77	0,63	2,6 (1,6)	-	-	-	-
RCF-1 (rat)	0,29	0,14	0,43	0,22	1,6 (0,77)	0,57	8,17	0,46	8,86
"	0,90	0,46	1,56	0,82	4,7 (0,77)	0,58	8,48	0,53	9,53
"	1,22	0,62	2,21	1,06	1,6 (0,77)	0,54	7,82	0,53	9,23
"	2,72	1,46	2,75	1,35	14,6 (1,5)	0,53	9,23	0,50	8,36
RCF-2 (rat)	4,02	-	6,93	3,02	9,9 (1,5)	0,54	9,7	0,54	8,80
RCF-3 (rat)	2,12	-	1,76	0,82	17,3 (1,5)	0,60	9,76	0,60	7,73
RCF-4 (rat)	1,48	-	3,48	0,52	4,2 (1,5)	0,90	5,81	0,90	5,56
Chrysotile (rat)	23,9	-	28,1	3,96	20,3 (3,2)	0,07	1,71	0,07	1,91
Crocidolite (rat)	6,28	1,59	12,5	4,02	14,0 (1,6)	-	-	-	-
RCF-1 [#] (hamster)	1,92	-	1,59	0,82	41,0 (0)	0,58	8,54	0,45	7,91
Chrysotile [#] (hamster)	15,5	-	16,5	1,02	0 (0)	0,07	1,34	0,06	1,73

^Δ 53 semaines pour RW et SW ; 13 et 44 semaines pour crocidolite (McConnell *et al.* 1994)

* Dans le cas des MMVF, le nombre de fibres totales est très approximativement 1,5 fois celui des fibres WHO (lorsque ces valeurs sont connues), pour les fibres de chrysotile, il est d'environ 10 fois plus ; pour le crocidolite, ces valeurs ne peuvent être calculées (nombre de fibres totales non indiqué)

[†] déduit de la figure 7-1 (Hesterberg *et al.* 1993)

[#] Exposition/sacrifice : 18/18 (mois)

(Figure 7-1b), on constate que les échantillons MMVF10 et RCF4, aux doses correspondantes (flèche noire), provoquent un dépôt de fibres WHO de l'ordre de 3×10^5 fibres par gramme de poumon sec, ce qui est assez proche de ce qui est observé avec RCF1 à la plus forte dose. Comme cela a déjà été mentionné, il est possible que la teneur du poumon en fibres, quelques mois avant la fin de l'expérimentation, ne soit pas le meilleur paramètre à prendre en considération pour rendre compte de la quantité de fibres susceptibles de produire un effet. En conséquence, on peut conclure que la détermination du

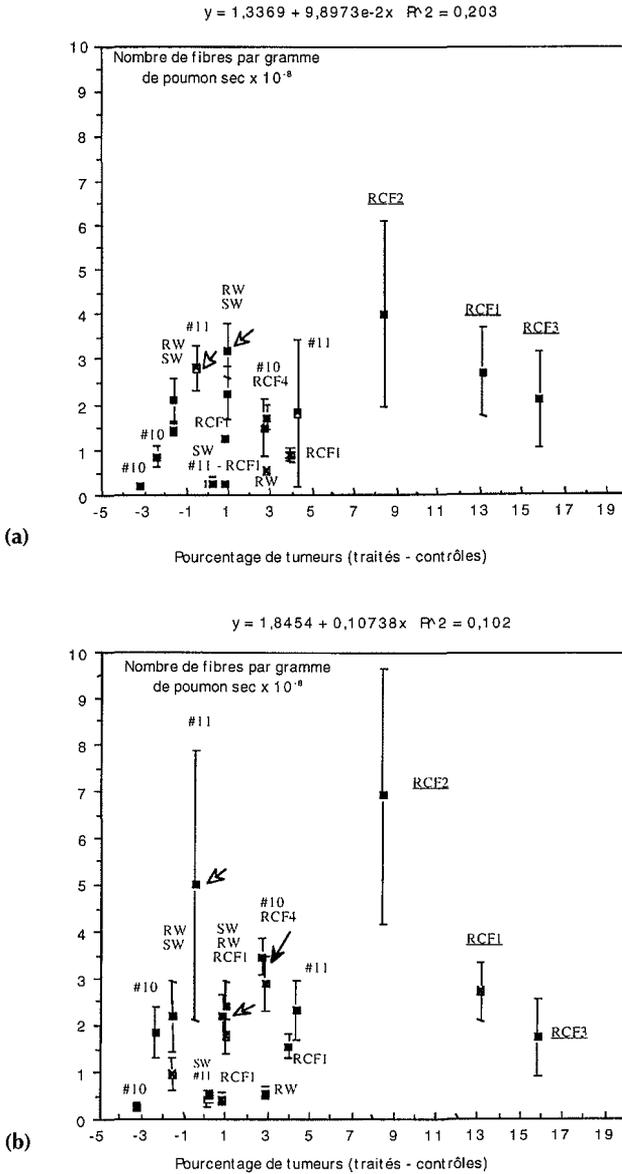


Fig. 7-1 Relation entre le nombre de fibres WHO comptées dans le poumon après 12 mois (a) et 24 mois (b) d'exposition et le pourcentage de tumeurs comptabilisées à la fin de l'étude (durée maximum d'exposition : 24 mois)

nombre total de fibres WHO ne permet pas de relier la survenue de tumeurs à la présence de fibres. Cette remarque doit être discutée à propos de la prise en considération de ce paramètre, chez l'homme, pour identifier certaines fibres

comme agent causal de tumeurs pulmonaires ou pleurales, même si les conditions d'analyse sont différentes en raison de l'existence, chez l'homme, d'un délai post-exposition. La figure 7-2 regroupe les données obtenues avec les fibres MMVF ainsi qu'avec les fibres d'amiante. On doit noter ici que, dans le cas des MMVF, le nombre de fibres WHO n'est pas très différent de celui des fibres totales (cela dépend toutefois du type de fibres). En revanche, il y a une différence importante pour les fibres d'amiante.

L'absence de relation entre le nombre de fibres déposées dans le poumon et le pourcentage de tumeur est compatible avec l'hypothèse que toutes les fibres n'ont pas le même potentiel et que leurs caractéristiques dimensionnelles sont un autre paramètre qui doit être pris en considération pour interpréter les résultats. Malheureusement, les dimensions ne sont pas toujours déterminées de la même manière dans les différentes études, et les comparaisons précises ne peuvent être effectuées. L'examen du tableau 7-18 montre que les dimensions moyennes des fibres en rétention dans le poumon ne sont pas très différentes entre les différents échantillons. Cependant, on ne connaît pas la distribution exacte, en particulier par une analyse longueur/diamètre fibre par fibre. On peut toutefois constater, si l'on considère seulement les RCF pour lesquelles quatre échantillons différents ont été testés, que pour l'échantillon RCF-4 qui produit le plus petit nombre de tumeurs, comparativement aux autres RCF utilisées aux mêmes doses, les fibres en rétention dans le poumon sont à la fois plus courtes et plus épaisses que celles des autres échantillons. De

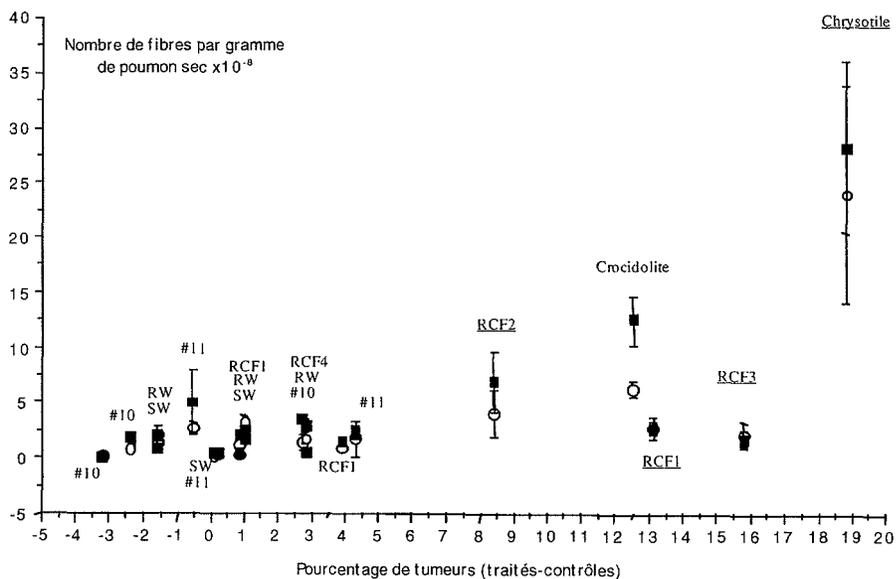


Fig. 7-2 Relation entre le nombre de fibres WHO comptées dans le poumon après 12 (○) et 24 (■) mois d'exposition et le pourcentage de tumeurs comptabilisées à la fin de l'étude (durée maximum d'exposition : 24 mois)

plus, la quantité de fibres présentes à 12 mois est inférieure à celle des autres échantillons RCF. Ainsi, le potentiel tumorigène plus faible de RCF-4 peut être dû à la fois au dépôt de fibres potentiellement moins tumorigènes et à une quantité déposée un peu limitée. Cela n'exclut pas que RCF-4 pourrait avoir un potentiel tumorigène intrinsèque moindre que celui des autres fibres, mais les résultats obtenus ne permettent pas d'affirmer cette hypothèse.

Pathologies résultant d'études expérimentales *in vivo* avec d'autres fibres

Toxicité des fibres de para-aramide

Déposition et rétention

Quelques travaux ont utilisé le rat et le hamster comme modèle pour évaluer ces paramètres. Les travaux de Lee *et al.* (1988) et de Kelly *et al.* (1993) montrent l'évolution dans le temps (2 ans) des fibrilles de para-aramide. Un an après la fin de l'exposition de rats à des doses de 2,5, 25 ou 100 fibrilles par ml, la longueur moyenne de celles-ci était proche de 4 μm alors qu'elle était de 12 μm à l'origine. La diminution de la longueur était d'autant plus rapide que la dose d'exposition était faible.

Warheit *et al.* (1994) ont évalué la biopersistance pulmonaire de fibrilles de para-aramide (de 877 à 1 344 fibrilles/ml) par comparaison à celle de la wollastonite (835 f/ml) après administration à des rats pendant 5 jours. La wollastonite était éliminée rapidement (demi-vie de rétention moins d'une semaine). Le nombre de fibres de para-aramide augmentait pendant les premières semaines après l'administration puis déclinait rapidement (demi-vie de 30 jours). Pendant les 6 mois suivants, le pourcentage de fibres longues (> 15 μm) passait de 30 à 5 % alors que celui des plus courtes (de 4 à 7 μm) passaient de 25 à 55 %. Ces résultats étaient interprétés par les auteurs comme montrant une biodurabilité faible pour ces deux produits.

Searl (1997) a montré, chez le rat, qu'après 10 jours d'inhalation de fibres de para-aramide (700 fibrilles/ml), la diminution du nombre de fibres dans le poumon était rapide, les fibres les plus longues disparaissaient en moins d'un mois. Ce qui est expliqué par une capacité des fibres les plus longues à se briser en fibres plus courtes qui sont alors plus facilement éliminées.

Ces conclusions ont été retrouvées chez le hamster (Warheit *et al.* 1996b).

Toxicité par inhalation

Lee *et al.* (1988) ont exposé des rats (mâles et femelles) à des doses variant de 2,5 f/ml à 400 f/ml. A la dose de 2,5 f/ml, aucune altération n'a été rapportée. Pour les doses de 25 et 100, une augmentation du poids du poumon et une hyperplasie des pneumocytes de type II ont été observées ainsi qu'une très discrète fibrose dans les régions des canaux alvéolaires. A la dose de 100 f/ml, des kystes kératinisés proliférants ont été notés dans 4 rats femelles (6 %) mais pas chez les mâles. Pour la dose de 400 f/ml, l'exposition a été arrêtée au bout d'un mois en raison d'une forte mortalité. Chez les animaux qui ont été examinés pendant 1 an après la fin de l'exposition, on a retrouvé une fibrose légère, un carcinome chez un rat mâle et des kystes kératinisés proliférants chez 6 femelles. Des structures de même type obtenues chez des rats traités par du noir de carbone ou des émanations de diesel n'ont pas provoqué de tumeurs avoir été implantées chez des souris athymiques (Mauderly *et al.* 1994).

Warheit *et al.* (1995-1996a) ont mené une étude par inhalation chez des rats exposés à 400 ou 750 f/ml pendant 2 semaines puis suivis pendant 1 an. Ils ont rapporté une réponse inflammatoire locale modérée et transitoire avec un pic à 1 mois et une réversibilité quasi totale à 1 an. De la même façon, l'exposition à la dose la plus forte a induit une augmentation transitoire immédiatement après l'exposition de la prolifération (incorporation de BrdU) des cellules des bronchioles terminales et des cellules pleurales et sous-pleurales de la plèvre viscérale.

Dans le cas du témoin positif (chrysotile B), l'effet sur la prolifération cellulaire persistait jusqu'à 3 mois après le traitement. Des résultats comparables ont été rapportés chez le hamster (Warheit *et al.* 1996b).

Instillation intratrachéale

Une seule étude (Reinhardt 1980) peu conclusive (échantillon mal caractérisé) a montré une réaction inflammatoire « non spécifique » précoce et transitoire.

Injection péritonéale

Une seule étude par Brinkmann et Müller (1989) portant sur des rats injectés par 5 mg de fibres a montré une réaction inflammatoire initiale, des granulomes avec centre nécrotique, une activation mésenchymateuse avec une légère fibrose mésothéliale et une prolifération de cellules mésothéliales sur l'omentum. Aucune tumeur n'a été relevée. Ces résultats ne sont pas utilisables en raison de l'absence de caractérisation de l'échantillon.

A signaler que les para-aramides peuvent générer des produits toxiques (cyanides, isocyanates) lors de leur combustion. Le Centre international de recherche sur le cancer (IARC 1997) a proposé une classification en catégorie 3.

Toxicité des fibres de cellulose

Très peu de données expérimentales existent : une étude de toxicité par inhalation subchronique (100, 500 et 2 000 mg) chez le rat (Hadley *et al.* 1992) et une après injection intratrachéale, toujours chez le rat (Adamis *et al.* 1997).

Après l'inhalation subchronique, les animaux montraient une infiltration macrophagique de l'interstitium. Des zones avec alvéolite et hyperplasie épithéliale étaient notées ainsi que des granulomes avec dépôts de collagène.

Après injection intratrachéale, un œdème interstitiel et des signes d'inflammation sont relevés dès le premier jour. Par la suite et jusqu'à 7 jours, la réaction inflammatoire persiste dans les alvéoles et les bronches ainsi que dans le parenchyme.

Il faut noter que la poussière de certains bois est à l'origine d'une maladie professionnelle (cancer de l'ethmoïde). Par ailleurs, une attention particulière doit être portée au problème de la toxicité de l'acide borique, souvent utilisé pour traiter ces fibres (voir Chapitre 1, Physicochimie).

Enfin, ces fibres sont très persistantes chez le rat (Muhle *et al.* 1997) et peuvent être contaminées par des bactéries responsables d'asthmes, d'alvéolites et de réactions de sensibilisation.

Devenir des fibres inhalées

Généralités

Les particules solides inhalées se déposent dans le poumon selon leur forme et leur dimension et sont alors soumises à des processus d'épuration, de migration et, éventuellement, de dissolution. Ainsi, une certaine proportion de particules peut être éliminée ; une autre fraction persiste en rétention dans le poumon. Les fibres peuvent être éliminées du poumon par des mécanismes de clairance qui mettent en jeu principalement les macrophages alvéolaires et le transport muco-ciliaire et par dissolution. Les fibres non éliminées peuvent être transloquées dans l'interstitium et le système lymphatique, comme en témoignent les études sur la localisation des fibres après inhalation. On trouve

également des fibres au niveau de la plèvre, mais les mécanismes de translocation vers l'espace pleural sont mal connus.

La connaissance des mécanismes exacts d'épuration pulmonaire des fibres et de l'importance relative des facteurs qui la conditionnent est difficile en raison de la multiplicité des paramètres mis en jeu. De plus, un aérosol de fibres est généralement constitué de particules hétérogènes au plan des caractéristiques géométriques et dimensionnelles. Le diamètre aérodynamique conditionne le dépôt des particules dans le poumon. En général, chez le rat, des particules d'un diamètre aérodynamique moyen supérieur à 3 μm ne peuvent pas pénétrer dans le poumon profond ; une faible partie peut toutefois être déposée, entre 3 et 6 μm (Morgan *et al.* 1980). Chez l'homme, cette limite est supérieure (de l'ordre de 9 μm). Des fibres de grande longueur, pouvant atteindre quelques dizaines de microns, peuvent se déposer dans les alvéoles et sur les bronchioles. Ceci est dû à la géométrie des fibres qui permet une pénétration en raison de leur faible diamètre, comparativement à la longueur. Le dépôt des fibres se fait principalement par impaction et interception. Une fois déposées dans le poumon, toutes les fibres n'ont pas la même probabilité d'être éliminées. En effet, d'après les données obtenues avec les fibres d'amiante, leurs caractéristiques physiques, essentiellement dimensionnelles, interviennent car les fibres les plus courtes sont plus facilement épurées par les macrophages alvéolaires, qui les phagocytent, que les fibres longues. Cela a pour conséquence un enrichissement du poumon en fibres longues, relativement aux fibres plus courtes. Il semblerait que les données obtenues avec les fibres MMVF sont différentes de celles acquises avec les fibres d'amiante, puisqu'il est rapporté que les fibres « longues » disparaissent rapidement. Ces différences résultent vraisemblablement des dimensions relatives des deux types de fibres, les fibres MMVF étant considérablement plus longues que les fibres d'amiante (en moyenne 10 fois plus longues ; voir p. 349).

La rétention des fibres dans le poumon est également modulée par les propriétés physicochimiques et chimiques des fibres, plus particulièrement leur instabilité chimique dans le milieu biologique qui peut conduire à une dissolution plus ou moins complète des fibres. On associe ces phénomènes à la biodurabilité. Les observations morphologiques faites en microscopie électronique montrent que les fibres vitreuses ont une surface et parfois une forme altérée après un séjour dans le poumon (voir Bellman *et al.* 1987 par exemple). La dissolution peut faire passer en solution seulement certains éléments chimiques (lixiviation) ou intéresser la totalité des éléments. Ces altérations ont pour conséquences une modification de la géométrie des fibres (réduction du diamètre) et une possible fragilisation de la structure. Il en résulte que certaines fibres de MMVF peuvent se casser dans le sens transversal.

Notion de biopersistance

Récemment a été introduite la notion de biopersistance, qui englobe les notions d'épuration et de dissolution. Il a été suggéré que la biopersistance était un paramètre important de la toxicité. Étant donné l'importance que prend la notion de biopersistance dans l'étude des effets biologiques des fibres et dans les décisions en matière de réglementation de l'utilisation de ces matériaux, il est important de bien définir ce terme, de décrire brièvement les méthodes permettant de mesurer ce paramètre et de discuter les faits expérimentaux qui ont abouti à cette notion. Il y a en effet parfois une certaine confusion dans la terminologie utilisée dans les différents articles.

Le concept de biopersistance repose sur un certain nombre d'hypothèses dont certaines, mais pas toutes, n'ont pas été vérifiées par l'expérience. Ainsi, il est considéré que pour être fibrosantes et carcinogènes, les fibres doivent pouvoir pénétrer le poumon, qu'elles doivent avoir des dimensions correspondant à celles qui produisent un effet délétère et qu'elles doivent être biopersistantes. Du fait de la rétention pulmonaire, des fibres de dimensions spécifiques sont maintenues au niveau des cellules pendant des années et produisent des effets cumulés qui permettent d'aboutir à un effet pathogène (Musselman *et al.* 1994). Si cette proposition paraît logique, elle ne peut être acceptée que si l'évidence expérimentale démontre un accord avec la théorie. S'il est vrai que les fibres doivent pénétrer dans le poumon et que leur potentiel toxique dépend de leurs caractéristiques dimensionnelles, l'importance relative de leur persistance dans le milieu biologique reste à démontrer. De plus, dans le domaine de la carcinogenèse, il est discutable de considérer, a priori, que l'intégration dans le temps d'effets liés à un agent donné, est nécessaire à l'expression tumorale. C'est le cas, par exemple, des radiations ionisantes, du benzène. La dose cumulée est certes un élément important mais le rôle de la durée de contact reste à démontrer. Le niveau des altérations moléculaires résultant de l'action de carcinogènes dépend de la dose ; comment la durée module-t-elle la dose ? D'après les connaissances actuelles de l'oncogenèse, on peut considérer que la pérennité de l'anomalie de gènes critiques est capitale pour l'évolution de la tumeur.

La biopersistance pulmonaire, ou persistance dans le milieu biologique pulmonaire, peut être définie comme la rétention des fibres dans le poumon, dans le temps. Elle dépend, d'une part des mécanismes de défense naturels du poumon qui permettent d'éliminer une partie des particules déposées, d'autre part, des caractéristiques physiques et physicochimiques des fibres (McClellan & Hesterberg 1994). La biopersistance est donc un concept dynamique qui est fondé sur des phénomènes physiques et chimiques.

Ainsi, la biopersistance est évaluée par la rétention des fibres dans le poumon, au cours du temps, en termes de nombre, dimensions, composition chimique,

aire de surface ou autres caractéristiques physiques. La biopersistance est alors la résultante de processus physiques et chimiques. Le taux de clairance total (k_{tot}) est la somme du taux de solubilité (k_{sol}) et du taux de translocation (k_{trans}) :

$$k_{\text{tot}} = k_{\text{sol}} + k_{\text{trans}} \text{ (Oberdörster } et al. 1994)$$

Pour résumer, la biopersistance pulmonaire dépend, sur le plan théorique, de processus physiques et mécaniques, qui ne sont d'ailleurs pas applicables à tous les types de fibres (translocation, séparation longitudinale des fibres [amiantes], cassures) et de processus chimiques (dissolution, lixiviation). Il en résulte qu'une quantité de fibres différente de celle déposée dans le poumon reste en rétention et que cette quantité évolue au cours du temps. La quantité de fibres retenues, à un instant donné, sera donc égale à la différence entre la quantité déposée et celle éliminée par clairance.

A priori, il n'y a pas de raison pour considérer que l'un des processus physiques et mécaniques ou chimiques d'élimination des fibres est le plus pertinent pour évaluer la portée du risque toxique.

Il sera nécessaire, pour rendre compte de la biopersistance, de déterminer l'évolution de la quantité de fibres en rétention dans le poumon, de même que de leurs dimensions. Différents paramètres mesurant les fibres en rétention dans le poumon ont été ou peuvent être employés :

- masse de fibres,
- nombre total de fibres,
- nombre de fibres dans différentes tranches granulométriques,
- dimensions (longueur, diamètre) moyennes (ou médianes) des fibres,
- diamètre moyen (ou médian) dans différentes tranches de longueur,
- longueur moyenne (ou médiane) dans différentes tranches de diamètre,

De plus, tous ces paramètres peuvent être mesurés en cinétique, ce qui permet de déterminer :

- la forme de la relation liant la rétention pulmonaire en fibres et le temps après l'exposition,
- le cas échéant, une demi-vie des fibres.

Moyens d'étude du devenir des fibres inhalées

La biopersistance peut être mesurée par différentes méthodes. Pour rendre compte de la biopersistance des fibres dans le poumon, deux voies d'exposition ont été retenues : l'inhalation et l'instillation intratrachéale (car elles représentent les voies d'entrée naturelle des fibres dans le poumon). Dans certains travaux, des animaux sont exposés par inhalation, pendant une durée de 30 à 60 heures selon les auteurs. Dans d'autres études, les animaux reçoivent une unique instillation intratrachéale d'une suspension de fibres.

A ce propos, on notera que les études de biopersistance portant sur la mesure de la rétention après une durée d'exposition de quelques jours (généralement

5) pendant une à deux semaines (par inhalation) ou par instillation intratrachéale sont des modèles d'exposition transitoire sur quelques jours et non sur plusieurs années, donc différents de celui qui est rencontré chez l'homme. On peut se demander dans quelle mesure les conclusions sur la biopersistance en conditions « transitoires » sont extrapolables à celles obtenues suite à des expositions chroniques.

Exposition

La méthode d'instillation intratrachéale a fait l'objet de quelques critiques (voir aussi p. 283 et suivantes). Pour Hamilton *et al.* (1994), les suspensions de fibres, comme celles réalisées pour les instillations intratrachéales, sont rarement homogènes par rapport à la taille et à la masse des fibres en suspension. Quand les concentrations sont élevées (non définies dans cet article), les fibres forment des paquets. Dans cet article, un tableau (3) montre que lorsque l'on part d'une concentration donnée en fibres (1 mg/ml ; longueur moyenne = 25 μm), le nombre de fibres par unité de volume montre des variations de plus en plus importantes (augmentation de l'écart-type) quand le volume est augmenté. On notera que dans le cas précis de cette étude, la dispersion est faite par sonication et agitation (*stirring*) dans un liquide contenant du surfactant. Dans leur analyse, les auteurs considèrent également que l'instillation peut provoquer un effet « bolus » et provoquer des lésions granulomateuses dans les voies aériennes supérieures. Ils récusent cette méthode comme moyen de déposer une dose reproductible dans le poumon profond.

Les méthodes d'inhalation sont difficiles à mettre en œuvre et l'homogénéité de l'aérosol est aussi un travail difficile à réaliser. Pour l'inhalation, il est nécessaire d'avoir des procédés de mise en suspension (*lofting*) des fibres qui produisent des aérosols stables et bien caractérisés. Le monitoring est délicat, et le procédé de mise en suspension peut changer la distribution de taille des fibres, par rapport à l'aérosol (Hamilton *et al.* 1994). Récemment, un procédé d'exposition nez seul a été développé et largement utilisé pour les études par inhalation de MMVF (RCC, Genève). On pourra rappeler ici les données mentionnées plus haut indiquant que, par inhalation, un faible pourcentage de particules inhalées est effectivement déposé dans le poumon, contrairement à ce qui est observé par instillation intratrachéale.

Un autre point concerne les particules non fibreuses. Ces dernières, comme cela a été mentionné à plusieurs reprises précédemment, peuvent atteindre 60 % en poids, tout en ne représentant qu'une faible fraction en nombre ; leur présence peut rendre caduque toute mesure pondérale d'exposition. Des rapports élevés en nombre de particules ont cependant été mesurés (Tableau 7-1). Enfin, lorsqu'il s'agit de produits commerciaux, les fibres utilisées dans les études expérimentales sont généralement débarrassées des agents de surface qui leur sont souvent associés au cours des procédés de fabrication.

Mesure et expression de la rétention

La teneur en fibres du poumon est ensuite déterminée après destruction de la matière organique et les fibres sont comptées, pour ce qui concerne les MMVF, mesurées en microscopie optique à contraste de phase ou en microscopie électronique à balayage. Hamilton *et al.* (1994) ont discuté la méthode d'analyse des fibres en rétention dans le poumon. En raison de leur solubilité, les MMVF seraient solubles dans les fixateurs classiques (formaldéhyde). La congélation à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ serait souhaitable pour conserver les tissus, suivie d'une destruction de la matière organique par incinération dans un four à plasma d'oxygène. Cependant, le poids des cendres retrouvées est très variable d'un animal à l'autre. Les fibres sont comptées et mesurées (L, \emptyset , élongation), analysées chimiquement ; les particules non fibreuses sont également comptées.

Morgan *et al.* (1982) ont démontré, en utilisant des fibres marquées au ^{24}Na par irradiation, que le traitement de fibres de verre à l'hypochlorite de sodium pendant 5 heures ne modifiait pas le diamètre des fibres, ce qui autorisait l'utilisation de cette méthode sous réserve qu'une dissolution ne se soit pas produite *in vivo*. Dans ce cas en effet, une réduction de diamètre pouvait être provoquée par le traitement chimique. Les auteurs préconisent alors d'utiliser la méthode d'incinération à basse température, dans un four à plasma d'oxygène.

Pour quantifier la biopersistance, on mesure la demi-vie des fibres, soit globalement, soit selon des tranches granulométriques. La mesure de la demi-vie consiste à déterminer la durée nécessaire pour que le nombre de fibres présentes à la fin de l'exposition diminue de moitié, après des expositions allant de quelques jours à plusieurs mois. Cependant le temps zéro (= 100 %) peut varier d'un auteur à l'autre et le 100 % n'est donc pas toujours comparable entre les études. Le calcul de la demi-vie ($t_{1/2}$) va donc dépendre de la forme de la cinétique d'évolution du nombre de fibres (n). Pour une relation exponentielle : $e^{at + b}$, on aura : $t_{1/2} = (\text{Log}2)/a$. Pour une évolution logarithmique, la demi-vie dépendra de la quantité en fibres et ne sera donc pas constante en fonction de la durée.

Interprétation des données

Un certain nombre d'hypothèses sont formulées pour interpréter les données concernant la clairance des fibres. Concernant l'épuration mécanique, on considère généralement que seules les fibres d'une longueur inférieure à $10\text{ }\mu\text{m}$ peuvent être phagocytées par les macrophages et de ce fait être épurées par translocation via les macrophages. Il est, par réciproque, considéré que les fibres $> 20\text{ }\mu\text{m}$ peuvent disparaître dans le poumon seulement par dissolution ou par cassure (Bellman *et al.* 1994). Pour estimer la contribution de chacun de ces processus, certains auteurs réalisent une analyse de l'évolution du

nombre de fibres dans différentes fractions de longueur et fractions de diamètre (par exemple $< 5 \mu\text{m}$; $5-10 \mu\text{m}$; $10-20 \mu\text{m}$; $> 20 \mu\text{m}$ pour la longueur). La cassure seule des fibres va donc résulter en un déplacement vers les courtes longueurs, dans une fraction de diamètre donné, sans changement de la longueur cumulée (augmentation du nombre). La dissolution seule des fibres va conduire à un déplacement vers des diamètres plus petits dans une fraction de longueur donnée sans changement de la distribution de longueur, sans variation de nombre. La clairance mécanique seule des fibres réduisant une fraction de longueur donnée du même ordre pour toutes les fractions de diamètre, cette réduction devrait donc être plus élevée pour des longueurs inférieures à $5 \mu\text{m}$ ou $10 \mu\text{m}$, comparativement à la fraction supérieure à $20 \mu\text{m}$ de longueur (Bellman *et al.* 1994).

On constate donc, d'après les données de la littérature, que les moyens d'étude du devenir des fibres inhalées présentent des différences :

- par la nature du procédé d'exposition,
- par la nature de l'échantillon, plus particulièrement son contenu en impuretés non fibreuses,
- par les méthodes d'analyse de la charge pulmonaire (fixation, récupération, analyse),
- par la nature des paramètres mesurés.

Par ailleurs, la signification de la mesure est très dépendante :

- de la qualité de l'aérosol,
- de la méthode de conservation des tissus biologiques,
- de la méthode de récupération des particules,
- de la précision de la méthode de mesure des paramètres analysés,
- du mode d'expression des résultats.

À notre connaissance, aucune évaluation quantitative de ces paramètres sur le résultat final de la mesure de la biopersistance n'a été effectuée.

Dissolution des fibres

En raison d'observations sur les modifications chimiques de fibres inhalées, il a été considéré que la stabilité chimique (dissolution) des fibres devait être prise en considération. On peut noter que si certains auteurs considèrent que des fibres solubles présentent un risque moindre qu'une fibre durable (supposition discutable, cela a été argumenté plus haut), ils ne semblent pas se poser la question de la toxicité éventuelle des produits de solubilité⁶. La notion de K_i qui prend en compte la composition chimique des fibres a été élaborée, comme cela est discuté dans le chapitre 1. Le taux de dissolution, v , peut être

6. Il a été rapporté, dans le domaine des biomatériaux, une toxicité proportionnelle au contenu en silice (Nagase *et al.* 1991) mais très peu d'informations sont disponibles sur ce sujet.

déterminé par la diminution du rayon de la fibre par rapport au temps, dr/dt . Dans ce cas, il s'exprime de différentes manières : soit en nm/jour pour les premiers 25 jours, soit jusqu'à ce que 75 % de la masse totale de la fibre disparaisse, soit jusqu'à ce que 95 % des composants individuels soient dissous si cela se produit avant 25 jours (Guldberg *et al.* 1995). En général, les auteurs qui étudient la durabilité des fibres *in vitro*, dans des milieux acellulaires, utilisent deux pH différents, l'un voisin de la neutralité, l'autre 4,5 pour être proche du pH intralysosomal qui règne dans les macrophages. Il est parfois difficile de savoir quel est le pH le plus pertinent : par exemple, la faible biopersistance des fibres de roche HT, chez le rat, serait due à leur taux de dissolution à pH acide (Guldberg *et al.* 1995), alors que Bernstein *et al.* (1996) interprètent la biopersistance des fibres de roche comme étant dépendante de leur taux de dissolution à pH neutre.

Clairance des fibres en fonction des dimensions

Études réalisées avec des fibres calibrées

Une clairance différentielle selon les dimensions a été rapportée par Morgan *et al.* (1982). Après une exposition, par voie intratrachéale, de fibres calibrées, et une durée post-exposition de 1 an, Morgan *et al.* (1982) avaient démontré, post-exposition, une clairance d'environ 90 % pour des fibres de verre de $5 \times 1,5 \mu\text{m}$ ($L \times \varnothing$), et une demi-vie d'environ 60 jours (ce qui était comparable aux amiantes). La clairance était de 80 % pour des fibres de $10 \times 1,5 \mu\text{m}$, ce qui aboutissait à une demi-vie, dans les temps précoces, d'environ 90 jours. En revanche, aucune élimination importante des fibres de 30 et 60 μm de longueur n'a pu être mise en évidence durant cette période. La méthode utilisée pour le recueil des fibres était l'incinération à basse température, reconnue aujourd'hui comme valable pour l'étude de la biopersistance. Les résultats de ces travaux sont en accord avec l'hypothèse d'une plus longue rétention pour les fibres plus longues. Les auteurs ont par ailleurs observé une diminution du diamètre des fibres, quel que soit leur longueur, mais avec un effet beaucoup plus marqué pour les fibres longues (diminution de 7 % et 57 % ; 5 μm versus 60 μm de longueur). Ces changements n' affectaient pas toutes les fibres et une augmentation de l'écart-type correspondant au diamètre moyen était observée. Concernant les variations de longueur, il y avait une réduction de la longueur des fibres de 60 μm jusqu'à 25 μm en 18 mois. Cette modification résultait de la fragmentation des fibres de cette catégorie de longueur, qui suivait la dissolution partielle : après un an, il y avait une évidente dissolution de ces fibres, caractérisée par une diminution de diamètre (75 % et 48 % pour les fibres de 60 μm et 30 μm , respectivement, sans modification de la longueur) ; au-delà, jusqu'à 18 mois, le diamètre variait peu mais la longueur diminuait).

Comparaison entre MMVF et amiante

Davis (1994) a fait une revue sur la clairance et la dissolution dans la détermination de la durabilité ou de la biopersistance des fibres minérales. En se référant à des résultats rapportés il y a plusieurs années par Le Bouffant *et al.* (1987), il rappelle que, sur la base du nombre de fibres, des fibres de verre et de roche étaient éliminées plus rapidement que le chrysotile, chez le rat, après inhalation, mais qu'un échantillon de microfibrilles (JM Code 100) était plus persistant que le chrysotile (évaluation après 1 an d'exposition). Les échantillons de fibres de verre et de roche différaient de l'échantillon de microfibrilles par leurs dimensions⁷, les premiers étant plus longs et plus épais que les microfibrilles. Une rétention plus élevée des fibres JM 104-475 était aussi décrite dans une autre étude (Muhle *et al.* 1987) qui montrait que la demi-vie des fibres de verre, après inhalation ou instillation intratrachéale, était plus élevée que pour le crocidolite (environ 600 jours versus 200 jours). Soixante pour cent des fibres JM104-475 déposées dans le poumon après une exposition par inhalation d'une durée de 1 an étaient retrouvées dans le poumon après un délai post-exposition de 12 mois. Ce pourcentage n'était que de 45 % pour le crocidolite (64 % pour le chrysotile mais il y a séparation longitudinale des fibres au cours du temps, ce qui rend la comparaison plus difficile). Cependant, lorsque la fraction de longueur supérieure à 5 µm était prise en considération, ces proportions étaient inversées : 35 % de ces fibres JM 104-475 étaient retenus dans le poumon, contre 92 % pour le crocidolite. On voit ainsi l'importance du paramètre dimensionnel dans la biopersistance des fibres dans le poumon.

Bellman *et al.* (1987), en exposant des animaux par voie intratrachéale, ont trouvé à l'inverse que la demi-vie des fibres > 5 µm d'échantillons de MMVF (verres 104, céramique) et de crocidolite était plus élevée que celle des fibres inférieures à 5 µm. Il s'agissait d'échantillons non calibrés avec une longueur médiane de l'ordre de 2 µm pour les verres 104 et 1 µm pour le crocidolite. L'échantillon de céramique était plus long (13 µm). Les demi-vies respectives : JM104/475, 104/753, crocidolite étaient de 430, 120 et 160 jours pour les fibres < 5 µm de long et de 3 500, 165 et 1 000 jours pour celles supérieures à 5 µm. L'hypothèse, dans ce cas, est une épuration, par les macrophages, des fibres courtes conduisant à un enrichissement en fibres longues.

Ces résultats montrent que la biopersistance relative des MMVF et des amiantes peut changer au cours du temps, et que des fibres longues peuvent résider longtemps dans le poumon. Ils indiquent également que, sur la base du nombre de fibres, les fibres « longues », pour certains échantillons de MMVF, sont moins bien retenues que les fibres plus courtes. Toutefois, d'après d'autres

7. Les dimensions des fibres étaient les suivantes : verre, roche = 89 %, 87 % > 5 µm ; JM100 = 5,9 % > 5 µm de longueur. Ø = verre, roche : 81 %, 77 % > 1 µm ; JM100 : 43 % > 0,1 µm

études, il y a une meilleure rétention des fibres longues. La contradiction qui apparaît entre ces résultats reflète vraisemblablement la grande variété des méthodes utilisées : mesure de la rétention à un délai variable après la fin de l'exposition ; utilisation d'échantillons dispersés sur le plan des dimensions ou calibrés ; sens relatif du terme fibres « longues » avec des coupures à différentes longueurs, selon les études. Les résultats précédemment discutés indiquaient aussi que certaines fibres MMVF présentaient une rétention élevée par rapport à l'amiante. Si les fibres JM104-475 sont réputées comme étant durables, ce qui peut expliquer leur rétention, les caractéristiques dimensionnelles des fibres sont aussi repérées comme étant un paramètre important modulant cette rétention. Dans l'étude de Le Bouffant *et al.* (1987) mentionnée ci-dessus, les rats étaient exposés dans une chambre d'inhalation et la rétention mesurée après une exposition d'une durée de 1 an, immédiatement après exposition. Quelle que soit la nature des fibres, verre, roche, JM100 et chrysotile, les auteurs ont observé, dans le poumon, une majorité de fibres inférieures à 5 µm de long, mais une absence ou une très petite proportion de fibres > 20 µm. Pour les MMVF (verre et roche), il y avait une grande différence dans le spectre granulométrique des fibres dans les poumons, comparativement à l'aérosol, alors que pour les microfibrilles et le chrysotile, les proportions ne différaient que par la proportion des fibres supérieures à 10 et 20 µm de longueur⁸, (pourcentage de fibres inférieures à 5 µm de long, aérosol versus poumon : verre = 10,1/83 ; roche = 12,5/80,3 ; JM100 = 94,1/94,4 ; chrysotile = 89,8/86,3). Les auteurs concluent à un enrichissement considérable en fibres < 5 µm de long pour les échantillons « roche et verre ». Les différences de rétention des fibres semblent dépendre de la pénétration en raison des différences de diamètre, les fibres les plus épaisses ayant une pénétration plus faible. Le diamètre des fibres paraît donc être un paramètre important, modulant la biopersistance.

Études réalisées après exposition de courte durée

Des études plus récentes ont abordé l'analyse de la rétention des fibres selon leurs dimensions. Une disparition plus rapide des fibres « longues » de MMVF, comparativement à celles de crocidolite, a été obtenue plus récemment par Hesterberg *et al.* (1996b) qui ont trouvé que le pourcentage de fibres WHO (c'est-à-dire : $L > 5 \mu\text{m}$, $\varnothing < 3 \mu\text{m}$, $L/\varnothing \geq 3$) de crocidolite retenues dans le poumon de rat, après inhalation, était plus élevé que celui des fibres MMVF 10, 11, 21 et 22 (55 % et de 0 à 11 % respectivement pour 365 jours de post-exposition ; 100 % de rétention étant pris à J1, un jour après la cessation de l'exposition). La différence était encore plus importante pour les

8. Dans l'aérosol, le pourcentage de ces fibres était de l'ordre de quelques % pour les différents échantillons. On notera que 9 tumeurs pulmonaires pour le chrysotile, une tumeur pour l'échantillon de laine de verre (sur environ 45 animaux par lot).

fibres > 10 μm de long, ainsi que pour celles > 20 μm puisque les auteurs observaient respectivement 61 % versus 0,2 % et 83 % versus 0,2 % (comparaison crocidolite versus MMVF11). On notera que la moins grande rétention du crocidolite par rapport au MMVF, en nombre total de fibres, constatée par Muhle *et al.* (1987) ne semble pas retrouvée par ces auteurs. Cette différence pourrait être due aux différentes conditions expérimentales (durée d'exposition de 5 jours versus 1 an et délai post-exposition long). Hesterberg *et al.* (1996b) suggèrent d'après leurs résultats que les fibres longues de MMVF se dissolvent ou se cassent, ce qui expliquerait leur disparition rapide. Cette hypothèse ne s'applique toutefois pas à tous les échantillons de fibres MMVF et des données parfois contradictoires sont observées dans la littérature.

Bernstein *et al.* (1996) ont étudié des échantillons, dont une fibre « Fibre L » qui possède une composition proche de celle de MMVF21 (*stone wool*), par inhalation chez le rat (nez seul). La figure 11 de cet article montre que, contrairement aux 8 autres échantillons testés, les fibres de type L de longueur supérieure à 20 μm disparaissent moins rapidement que les fibres des autres tranches granulométriques étudiées (5-20 μm et < 5 μm) (voir aussi texte, p. 367 de cet article). Des observations différentes sont rapportées par Bellman *et al.* (1994) qui, étudiant la biopersistance de fibres MMVF21, trouvent que les fibres de longueur supérieure à 20 μm sont éliminées plus rapidement que des fibres de plus petite longueur. Des fibres de longueur > 20 μm avaient une demi-vie comprise entre 100 et 200 jours, alors que l'on obtient des durées s'échelonnant entre 300 et 400 jours pour les fibres de longueur entre 5 et 10 μm . Cette dernière étude est réalisée par inoculation intratrachéale chez le rat. On peut se demander quelle est l'origine de ces différences. Il semblerait, mais cela reste à confirmer, que les échantillons utilisés dans les deux études aient un diamètre médian comparable (0,5 versus 0,6) mais que la longueur médiane des fibres de l'aérosol dans le travail de Bernstein *et al.* (1996) soit supérieure à celle de l'échantillon utilisé par Bellman *et al.* (1994) (15,0 versus 6,7 μm).

Questions sur la dissolution des fibres “longues”

Un certain nombre d'auteurs considèrent que les fibres longues se dissolvent ou se cassent, sur la base de l'observation que les MMVF les plus longues disparaissent plus rapidement que les MMVF « courtes ». Ici, le terme « long » se réfère généralement aux fibres > 20 μm . Ainsi, comme cela été mentionné ci-dessus, Hesterberg *et al.* (1996b) ont étudié les fibres MMVF 10, 11, 21 et 22 (Longueur géométrique moyenne, LGM = 10 à 15 μm) et crocidolite (LGM = 4,2 μm). Ils considèrent que l'élimination des fibres longues peut être due à une dissolution extracellulaire ou à une cassure suivie de clairance par les macrophages ou à une combinaison des deux. Cependant, des fibres peu solubles (MMVF21), au vu des mesures par analyse chimique ponctuelle des fibres intrapulmonaires, subissent aussi une réduction de leur longueur moyenne au cours du temps. L'interprétation est alors que des

cassures se produisent à des sites exposés aux pH intracellulaires acides des macrophages. Les auteurs opposent à cela le crocidolite de la longueur moyenne augmente et qui est considéré comme stable.

Si des auteurs attribuent la disparition rapide des fibres longues à leur dissolution, cette hypothèse doit être considérée, semble-t-il, avec une grande prudence. En effet, un schéma similaire d'élimination préférentielle des fibres longues était obtenu avec des fibres longues (LGM = 4,8 μm) de crocidolite administré en une dose intratrachéale chez le rat (Bellman *et al.* 1994). Pour cet échantillon, la vitesse de disparition était la plus rapide pour les fibres > 40 μm . Les fibres entre 20 et 40 μm avaient, à leur tour, une disparition plus rapide que celles de longueur inférieure. On ne peut donc attribuer de manière univoque la disparition des fibres longues, par rapport à des fibres plus courtes, comme résultant de leur dissolution, étant donné que le crocidolite n'est pas considéré, jusqu'à ce jour, comme étant soluble. Les mécanismes de cassure des fibres longues de crocidolite restent à démontrer. Lors de l'analyse de ces données, on note que le nombre total de fibres diminue considérablement en 18 mois, de manière exponentielle. Si les fibres longues sont cassées et si la demi-vie des fibres courtes est longue, on peut se demander pourquoi on n'observe pas d'augmentation du nombre de fibres à un moment donné.

Une autre hypothèse pourrait être la « réjection » ou la pénétration réduite des fibres « très » longues qui pourraient être déposées sans être à proprement parler retenues. Ainsi, Hesterberg *et al.* (1996b) en étudiant les fibres MMVF 10, 11, 21 et 22, observent que la plus grande décroissance en longueur moyenne se produit durant les 5 premiers jours, observation qui rend compte de la disparition préférentielle des fibres de catégorie > 20 μm et > 10 μm , comparativement aux fibres > 5 μm (fibres WHO). Les différences observées entre les MMVF et le crocidolite pourraient résulter des différences dans la granulométrie des fibres, en plus de la dissolution, puisque les premières sont toujours beaucoup plus longues et épaisses que les secondes. Au cours du temps, la longueur moyenne des fibres MMVF mesurées dans le poumon évolue à partir d'une valeur d'environ 10 à 7 μm et tend vers une longueur inférieure, de l'ordre de 6 à 4 μm (selon la longueur moyenne au départ). À l'inverse la longueur moyenne du crocidolite passe d'environ 3 μm à 4,5 μm .

Pour d'autres auteurs, la solubilité agit sur le diamètre des fibres. Yamato *et al.* (1992, 1994a et b) étudiant les fibres de céramique n'ont pas observé de modification statistiquement significative de la longueur moyenne des fibres au cours de la rétention dans le poumon, et considèrent que le facteur critique de clairance des fibres de céramique est la diminution du diamètre des fibres, et que cela dépend de la solubilité des fibres. Pour ces auteurs, une diminution exponentielle du nombre de fibres de céramique est observée dans le poumon de rat après inhalation de courte durée. La longueur des fibres n'est pas significativement modifiée, au plan statistique, mais le diamètre diminue,

selon une loi approximativement linéaire. Les hypothèses sur le mode de dissolution (attaque sur les surfaces sans modification de la longueur) ont donné des équations théoriques en accord avec l'observation. Pour ces auteurs, la biopersistance des fibres est donc fonction des modifications du diamètre. Le temps de demi-vie, calculé d'après la droite de régression linéaire $\text{Log } n = f(t)$ ou n est le nombre de fibres par poumon et t le temps post-exposition, est de l'ordre de 80 jours (Yamato *et al.* 1994a et b).

Dans une autre étude utilisant des fibres de dimension voisine, Hammad et Atieh (1995) trouvent une valeur voisine (74 jours) par inhalation chez le cobaye. Il est à noter que ces derniers auteurs observent, outre une diminution du diamètre des fibres, une diminution de la longueur au cours du temps. Ce résultat semble en totale contradiction avec ceux des auteurs précédents (Yamato *et al.* 1994a et b) qui concluaient à une absence de modification de la longueur, sur la base d'une analyse statistique, alors que Hammad et Atieh (1995) n'ont pas étudié statistiquement les variations de longueur. Notons que la théorie sur la biopersistance, développée par Yamato *et al.* et vérifiée par l'expérience, repose sur l'hypothèse d'une stabilité de la longueur des fibres. On doit donc considérer qu'il n'y a pas de variation de la longueur moyenne.

Relations entre biopersistance et solubilité in vitro

Les relations entre biopersistance et dissolution ne sont pas établies avec certitude. Jusqu'ici, peu d'études ont porté sur les relations entre biopersistance et dissolution des fibres. Certains auteurs ont cependant tenté de relier ces deux paramètres. Bernstein *et al.* (1996) ont, pour 8 échantillons différents, étudié la corrélation entre les paramètres : demi-vie et densité/ K_{dis} pour un taux de dissolution calculé à pH 7,4 (voir Chapitre 1). Les conclusions indiquent l'existence d'une corrélation pour les fibres ayant une longueur supérieure à 20 μm . Toutefois, ces conclusions suggèrent quelques commentaires.

- Le calcul de la demi-vie a été effectué selon un ajustement par double exponentielle qui est une approximation de la courbe obtenue. Une relation logarithmique entre le nombre de fibres dans le poumon et le temps de rétention aurait également donné un bon ajustement (Fig. 7-3).
- La corrélation montre un ensemble de 8 points, dans la partie basse de la courbe, et un point isolé dans la partie haute, dont le poids est important dans la corrélation. Si ce point était supprimé, la corrélation n'est plus observée ($r^2 : 0,429$, ns) pour les fibres > 20 μm de long. En revanche, peu de modifications seraient apportées pour les fibres des autres tranches granulométriques (Fig. 7-4).

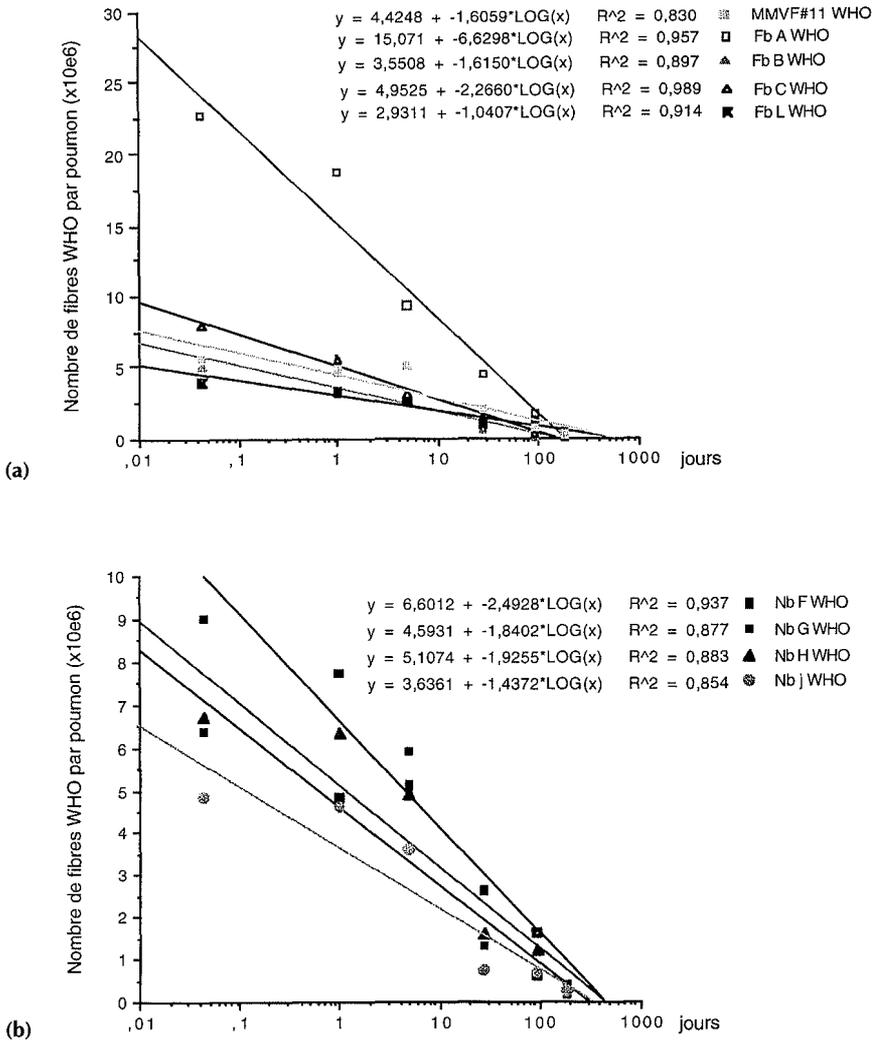
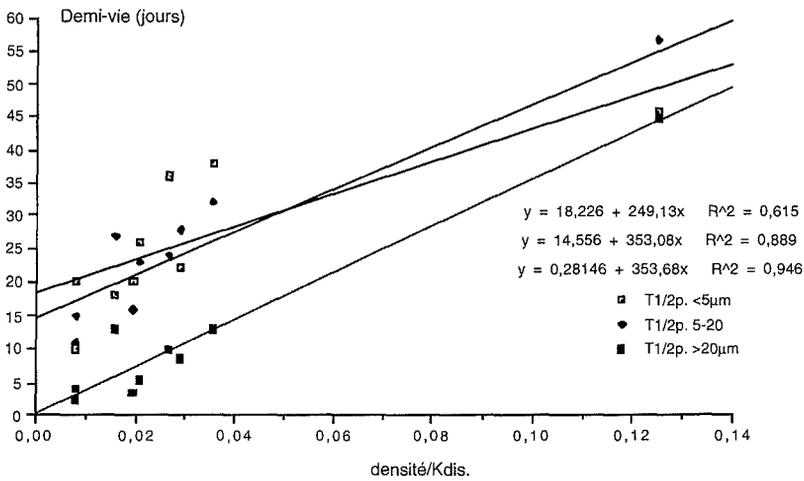
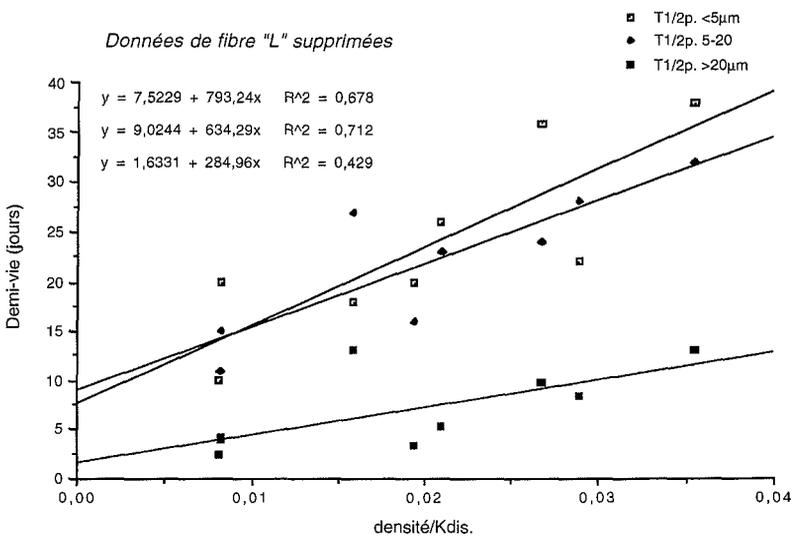


Fig. 7-3 Ajustement logarithmique des données sur la demi-vie de différents échantillons de fibres. D'après Bernstein *et al.* 1996

Dans une publication récente, Bignon *et al.* (1997) ont réalisé une analyse statistique (régression non linéaire) afin de comparer : les différentes méthodes in vitro de mesure de la solubilité des MMVF ; la solubilité et les différentes méthodes d'évaluation de la biopersistance in vivo ; la solubilité et le potentiel tumorigène de différents échantillons de MMVF. La solubilité in vitro était déterminée par la mesure du K_i , du K_{dis} ; la biopersistance in vivo par la demi-vie après exposition de rats pendant quelques jours par inhalation ou par instillation intratrachéale ; le potentiel tumorigène par la dose TD_{25} ,



(a)



(b)

Fig. 7-4 Relation entre demi-vie et dissolution. D'après les données de Bernstein *et al.* (1996)

c'est-à-dire la dose nécessaire à l'obtention de 25 % de tumeurs par inoculation intrapéritonéale chez le rat. Les auteurs concluent :

- à une excellente relation entre les paramètres K_i et K_{dis} . On remarquera que cette corrélation ne concerne pas de fibres avec un $K_i > 40$ car les valeurs du K_i s'échelonnaient entre 25 et 40 ;
- à une corrélation entre K_i et biopersistance des fibres, mesurée par la demi-vie par inhalation, pour les fibres WHO et pour les fibres $> 20 \mu m$;

- à une corrélation pas très bonne (*variance explained* : 60 %) entre la biopersistance, mesurée par instillation intratrachéale et le Ki mais les auteurs indiquent que d'autres études sont en cours.

La corrélation entre la solubilité des fibres *in vitro* et le TD₂₅ (données de Pott) a été étudiée sur 14 échantillons (dont un seul présentait un Ki > 40). Les auteurs indiquent qu'il s'agit de résultats préliminaires qui ne sont pas en contradiction avec les conclusions suivantes : TD₂₅ augmente avec le diamètre pour les fibres durables ; TD₂₅ diminue avec la longueur pour toutes les fibres ; TD₂₅ augmente avec le Ki ; cependant l'étude statistique entre TD₂₅ et Ki ne montre pas de corrélation entre ces 2 paramètres.

En conclusion, actuellement, la notion de biopersistance reste floue, en raison de la grande diversité des méthodes et moyens d'analyse utilisés pour sa détermination. Aucun argument scientifique solide ne permet à ce jour d'attribuer à la dissolution un rôle prépondérant dans les mécanismes qui régissent la rétention des particules.

On peut considérer qu'aujourd'hui, l'utilisation de la solubilité *in vitro* comme paramètre prédictif de la toxicité des fibres est tout à fait prématurée et ne repose pas sur des bases scientifiques solides. Au contraire, on peut remarquer, d'une part, que la limite $Ki \geq 40$ n'est pas justifiée puisque les études de corrélations disponibles dans la littérature n'ont pas été effectuées avec des fibres présentant des valeurs de Ki au-delà de 40 [Bignon *et al.* (1997) mentionnent même que des fibres avec un Ki négatif ont une biosolubilité *in vivo* équivalente à celle de fibres ayant un Ki de + 30] ; et, d'autre part, qu'une absence de relation statistique entre solubilité *in vitro* et potentiel tumorigène *in vivo* a même été montrée.

Conclusions sur les études expérimentales chez l'animal

Les études expérimentales réalisées chez l'animal sont assez hétérogènes, tant par le type de fibres utilisées au sein d'un même groupe de fibres (verre, roche, laitier ou céramiques) que par les caractéristiques dimensionnelles, les méthodes de préparation des échantillons ou les protocoles expérimentaux. La puissance statistique des études n'est pas toujours très élevée, souvent en raison du petit nombre d'animaux utilisés (surtout dans les études anciennes). Toutefois, un certain nombre de conclusions peuvent être dégagées.

Les résultats montrent que les fibres de verre et de céramique induisent des tumeurs par inoculation intracavitaire (pleurale et péritonéale). Les laines de roche provoquent également des tumeurs mais cette constatation ne repose que sur un petit nombre d'études. Il n'est pas possible de donner de réponse

pour les laines de laitiers ou les filaments continus en raison de l'absence de données. Des résultats similaires étaient obtenus par instillation intratrachéale pour les fibres de roche, de laitier et les filaments continus. En revanche, aucun effet tumorigène n'était détecté par instillation intratrachéale avec les fibres de verre (excepté avec les microfibrilles) ou pour les céramiques. Dans ce dernier cas, la puissance des études répertoriées était faible, en raison du petit nombre d'animaux. Les études par inhalation n'ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs qu'avec les fibres de céramique mais pas avec les fibres de verre ou de roche (3 et 2 études répertoriées respectivement pour ces deux derniers types de fibres). Cependant, des augmentations non significatives de la fréquence de tumeurs étaient trouvées chez les animaux exposés aux fibres de verre ; il est vraisemblable qu'un effet significatif aurait été obtenu avec une augmentation de la puissance des études. Bien qu'il soit difficile, en raison des différences de structure et de dimensions entre les fibres de substitution à l'amiantes et l'amiantes, de comparer ces deux sortes de fibres, on a constaté que, d'une manière générale, les animaux ont été exposés à un nombre de fibres de substitution très inférieur à ce qui était pratiqué lors des expositions expérimentales à l'amiantes. Il est vraisemblable que des concentrations similaires en fibres d'amiantes auraient donné des résultats peu ou pas significatifs.

Études sur les mécanismes d'action au niveau cellulaire

Évaluation des effets génotoxiques et carcinogènes des FMA in vitro et in vivo

Différentes méthodes ont été développées pour étudier les effets génotoxiques et le potentiel carcinogène de composés chimiques in vitro ou in vivo. Nous n'avons pas répertorié d'études effectuées in vivo avec des FMA, excepté un travail portant sur la recherche de mutations chez la drosophile (Osgood 1994). En général, les tests in vitro consistent en la détection de mutations géniques ponctuelles chez les procaryotes et les eucaryotes (Kier *et al.* 1986) et en des études cytogénétiques mettant en évidence des aberrations chromosomiques structurales et ou numériques (aneuploidie) dans les cellules en métaphase et la formation de micronoyaux (Heddle *et al.* 1983 ; Oshimura & Barrett 1986 ; Galloway *et al.* 1994 ; Dulout & Olivero 1984). La plupart de ces tests ont été développés pour étudier les effets de composés chimiques ; quelques tests plus spécifiques ont été élaborés afin de mieux étudier les effets génotoxiques potentiels des fibres.

L'étude de modifications phénotypiques associées à la transformation néoplasique est un moyen d'évaluation du potentiel carcinogène. Il est possible de déterminer in vitro si les cellules traitées ont acquis certaines caractéristiques

observées dans les cellules tumorales : perte de l'inhibition de contact ou acquisition de la propriété de pousser en milieu semi-solide.

Différents systèmes *in vitro* ont été employés, utilisant des types cellulaires conventionnels (cellules ovariennes de hamster chinois, fibroblastes embryonnaires de hamster ou de souris, fibroblastes pulmonaires, cellules épithéliales) ou à l'aide de modèles plus spécifiques tels que ceux utilisant les cellules mésothéliales pleurales de différentes espèces.

Systèmes *in vitro* utilisés pour étudier l'endommagement de l'ADN dans les cellules de mammifères ou les procaryotes (mis à part la mutagenèse)

Sur le plan technique, les cellules sont incubées avec les fibres pendant différentes durées, à des concentrations qui varient d'une étude à l'autre. Lorsqu'elle est précisée, la préparation des fibres n'est pas identique entre les différents travaux (dispersion par sonication légère par exemple ou par passage dans une seringue munie d'une fine aiguille). Des altérations de bases de l'ADN telle l'hydroxylation de la guanine (8-OHdG) ont été étudiées après extraction de l'ADN et détection par des méthodes appropriées. Les cassures d'ADN peuvent être déterminées par des méthodes directes (élution alcaline, déroulement de l'ADN, comètes) ou indirectes telles que le marquage *in situ* des cellules. Selon cette dernière méthode, si des cassures sont provoquées dans l'ADN, elles permettent l'élongation du brin d'ADN en présence d'ADN polymérase. L'utilisation d'un nucléotide marqué permet une quantification. D'autres systèmes étudient la réparation de l'ADN qui peut être considérée comme un témoin de lésions s'étant produites préalablement dans l'ADN. Finalement, certains auteurs ont étudié l'interaction entre les molécules dérivées de lipides et l'ADN, en raison de données antérieures ayant montré que les fibres d'amiante produisaient une peroxydation des lipides (Gulumian *et al.* 1983). Des composés fluorescents sont par exemple formés suite à la réaction entre le malonaldéhyde et l'acide arachidonique avec l'ADN (Reiss *et al.* 1972).

Analyse des mutations géniques

Les tests pour la détection de mutations géniques les plus largement développés *in vitro* sont fondés sur la détection de revertants chez *Salmonella typhimurium* (Kier *et al.* 1986) et *Escherichia coli* ; ils ont été appliqués à l'étude du potentiel mutagène des fibres. Par définition, ces méthodes ne permettent pas l'étude des interactions entre chromosomes et fibres, en raison de l'absence d'internalisation des fibres par les cellules bactériennes. A notre connaissance, aucune étude n'a porté sur la recherche de mutations éventuellement produites par les FMA dans des cellules de mammifères.

Systèmes cellulaires étudiant le potentiel clastogène par analyse des anomalies chromosomiques

Les études cytogénétiques *in vitro* analysant les aberrations chromosomiques fournissent des informations sur le potentiel clastogène de l'agent testé. Des aberrations chromosomiques structurales (cassures, fragments, échanges entre segments de chromosomes) peuvent être observées dans les cellules en métaphase. A la fin de la division cellulaire, des fragments de chromosomes ou des chromosomes entiers peuvent être entourés d'une membrane nucléaire et former des micronoyaux qui témoignent de cassures de chromosomes. Le type d'aberrations dépend du type d'endommagement, de la position dans le cycle cellulaire et des procédés de réparation (Natarajan 1993). Différentes sortes de cellules de mammifères peuvent être utilisées pour étudier ce type de dommages aux chromosomes. Les translocations, inversions, délétions peuvent être la conséquence de réarrangements consécutifs à des cassures. Des échanges entre chromatides sœurs peuvent être produits par recombinaisons. Des mutations chromosomiques mettant en jeu de larges parties du génome peuvent être visualisées par des méthodes cytogénétiques (technique des bandes) ; de plus petits remaniements sont éventuellement détectables par analyse Southern et hybridation *in situ* en utilisant des sondes spécifiques.

Études de l'aneuploïdie et de la polyploïdie

Lors de la division cellulaire, le nombre de chromosomes est maintenu dans les cellules filles par une ségrégation appropriée des chromosomes. Si le mécanisme de ségrégation est altéré, les cellules filles contiennent un nombre anormal de chromosomes. Le phénomène de non-disjonction présente un risque important de perte ou de gain de matériel génétique pour les cellules concernées (Barrett *et al.* 1985 ; Epstein *et al.* 1988). Une aneuploïdie est déterminée par la quantification du nombre de chromosomes dans les cellules en métaphase. L'aneuploïdie et la polyploïdie résultant de l'exposition à des fibres ont été étudiées à l'aide de différents types de cellules de mammifères. D'autres protocoles ont été développés pour déterminer les effets de fibres sur la ségrégation des chromosomes ; l'étude de l'anaphase et de la télophase de la mitose est particulièrement informative. La polyploïdie peut résulter d'une altération de la cytokinèse.

Résultats obtenus avec les FMA : génotoxicité

Endommagement de l'ADN cellulaire et mutations géniques

Peu d'études ont été réalisées avec des FMA. Des cassures d'ADN ont été démontrées de manière indirecte par la méthode d'élongation à partir de

cassures dans des cellules embryonnaires de rats traitées par des fibres de verre, de même que par des fibres de crocidolite (Libbus *et al.* 1989).

Une augmentation de la réparation de l'ADN a été mise en évidence dans ces cellules mésothéliales pleurales de rat exposées à des fibres d'aramide, RCF-1, RCF-4 et MMVF 11, mais les mécanismes n'ont pas été étudiés (Jaurand *et al.* 1994).

Des études destinées à mettre en évidence des mutations géniques, à l'aide de tests classiques utilisant des bactéries, ont été réalisées de longue date, en utilisant différents types de fibres, dont des fibres de verre. Dans la plupart des études anciennes, les fibres n'ont pas produit de mutations (Chamberlain & Tarmy 1977). Récemment, des auteurs ont étudié la formation d'adduits à l'ADN et l'hydroxylation de la guanine (formation de 8-OHdG) dans l'ADN cellulaire. Des adduits de malondialdéhyde ont été observés dans l'ADN de *Salmonella thyphimurium* (souche TA104) et dans des fibroblastes RFL-6 incubés avec du crocidolite ou des échantillons de FMA (laine de verre, MMVF 21) (Howden & Faux 1996). Dans les études portant sur les bactéries, de l'eau oxygénée était ajoutée au milieu réactionnel afin d'augmenter la sensibilité de la réaction. La présence de H₂O₂ augmente l'activité des fibres en favorisant les réactions d'oxydo-réduction. Les conclusions rapportées par les auteurs sur l'existence d'une relation entre la quantité de fer mobilisable et l'activité de formation d'adduits à l'ADN doivent prendre en considération les conditions expérimentales.

Anomalies chromosomiques

L'induction d'anomalies chromosomiques par les fibres a fait l'objet d'une revue récente (Jaurand 1997). Cette revue a pris en considération les travaux réalisés avec les fibres de verre code 100 et 110 et les échantillons MMVF et RCF utilisés dans les expérimentations animales par inhalation. Une augmentation des anomalies chromosomiques a été observée dans les cellules SHE (Oshimura *et al.* 1984), CHO (Sincock *et al.* 1982). Les fibres de verre broyées de code 110 ou 100 n'induisaient pas d'augmentation des anomalies chromosomiques, sauf si la fraction alvéolaire était sélectionnée (Brown *et al.* 1979). Hart *et al.* (1992) ont observé des anomalies structurales et numériques des cellules CHO traitées par des fibres RCF 1 à 4 et ces auteurs ont conclu à une bonne corrélation entre le potentiel tumorigène chez l'animal et les effets sur les cellules CHO. Dans un article ultérieur où un plus grand nombre de FMA était utilisé, Hart *et al.* (1994) ont constaté que la fréquence des micronoyaux était fonction de la longueur des fibres, jusqu'à 20 µm, avec peu d'influence du diamètre. Dans une étude portant sur la détermination d'échanges de chromatides sœurs, aucune augmentation n'était observée sur des lignées humaines lymphoblastoïdes (Casey 1983).

Mitoses anormales et aneuploïdie

Des mitoses anormales ont été observées après traitement de différents types de cellules de mammifères par des fibres naturelles ou synthétiques. Yegles *et al.* (1995) ont étudié 18 échantillons différents de fibres, minérales ou synthétiques. Ces auteurs ont constaté que le crocidolite et différents échantillons de chrysotile produisaient une augmentation statistiquement significative du nombre d'anaphases anormales mais que l'amosite et des FMA (RCF, FV, LR, LL) n'avaient pas d'effet détectable. Dans une étude statistique comparant différents paramètres des échantillons (nombre de fibres totales ou ayant certaines dimensions), les auteurs ont suggéré que l'absence d'effet pouvait être due aux limites de détection de l'essai. Sur la base des critères dimensionnels définis dans les travaux de Stanton *et al.* (1977, 1981) ($L > 8 \mu\text{m}$; $\varnothing \leq 0,25 \mu\text{m}$), le nombre de fibres nécessaire à l'obtention d'un effet statistiquement significatif dans les conditions de ce test était de $2,5 \times 10^5$ fibres/cm². Ces valeurs n'étaient pas atteintes avec les fibres « négatives » et il n'était pas possible d'augmenter la concentration en fibres, ce qui aurait été trop toxique. Ces résultats mettent en exergue l'importance des dimensions des fibres ; ils sont en accord avec d'autres données sur les analyses des mitoses dans des cellules ayant phagocyté les fibres d'amiante. Dans ces travaux, il est montré que les mouvements de chromosomes sont entravés pendant leur migration vers les pôles cellulaires, en raison de l'interaction entre les fibres et la cage de kératine des cellules épithéliales (Ault *et al.* 1995 ; Cole *et al.* 1991). Durant ces processus, les fibres courtes suivent les mouvements cellulaires et n'entravent pas la migration des chromosomes. La plupart des études répertoriées ont montré que les FMA produisaient une augmentation statistiquement significative de l'aneuploïdie et/ou de la polyploïdie (Hart *et al.* 1992 ; Pelin *et al.* 1995). Lorsque cela était testé, le broyage des fibres diminuait fortement ou abolissait leur activité (Pelin *et al.* 1995). Une étude *in vivo* a été réalisée chez la drosophile nourrie avec des fibres RCF1, 2, 3, 4 et des fibres d'amiante (Osgood 1994). Les mutations observées dans la descendance ont témoigné d'une aneuploïdie dans les cellules germinales parentales. Toutes les catégories de fibres ont produit une aneuploïdie.

Transformation cellulaire provoquée par les FMA

Hesterberg et Barret (1984) ont étudié les effets cytotoxiques et transformants des fibres JM100 et JM110 sur les cellules embryonnaires de hamster. Les fibres fines JM100 (diamètre moyen $0,13 \mu\text{m}$) étaient plus cytotoxiques et transformantes que les fibres JM100 ($0,8 \mu\text{m}$), lorsque les échantillons étaient comparés poids à poids. Cependant, sur la base du nombre de fibres, les fibres JM110 se révélaient être les plus cytotoxiques. Dans ce travail, la cytotoxicité était déterminée par la mesure de l'inhibition de la prolifération cellulaire et la transformation par l'étude des anomalies morphologiques des colonies. Ces

mêmes types de fibres ont été testés par Mikalsen *et al.* (1988). Ces auteurs ont retrouvé une activité plus importante des fibres JM100 par rapport à JM110, sur la base d'une comparaison pondérale.

Le potentiel transformant des fibres s'est ainsi révélé être dépendant de leurs dimensions. Dans une autre étude où les auteurs ont comparé le potentiel transformant de fibres JM100, avant et après broyage (le broyage réduit la longueur des fibres, mais non le diamètre), une augmentation de la fréquence de transformation des cellules SHE (fibroblastes de hamster) n'était observée qu'avec les fibres non broyées (Hesterberg *et al.* 1986).

La transformation de fibroblastes de souris a été également étudiée (Gao *et al.* 1995) après traitement par des fibres de verre AAA-10, JM100 et ISL (Owens Corning, General Building Insulation) à des doses allant de 1 à 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Toutes les fibres produisaient des foyers de transformation de manière dose-dépendante. La transformation était également déterminée par l'étude de la formation de colonies en milieu semi-solide. Tous les types de fibres ont provoqué une augmentation significative du nombre de colonies. De plus, le potentiel transformant de l'ADN des foyers de transformation produits par les fibres AAA-10 a été confirmé par transfection de l'ADN extrait dans des cellules NIH 3T3. La comparaison des résultats obtenus avec ces différents types de fibres a montré que les fibres ISL étaient les moins actives, sur une base pondérale. Ces fibres différaient des deux autres échantillons par leur spectre dimensionnel : longueur allant de 20 à 300 μm , diamètre de 3 à 10 μm versus 0,2 μm à 20 μm et 0,05 μm à 0,6, respectivement, pour la longueur et le diamètre des autres échantillons.

L'ensemble de ces résultats suggère un potentiel carcinogène des échantillons testés, avec une activité prépondérante des fibres longues, en accord avec les conclusions obtenues avec les fibres d'amiante dans d'autres études antérieures.

Discussion

Les fibres ont été longtemps considérées comme non carcinogènes sur la base d'études anciennes montrant l'absence de mutagénicité dans les tests classiques de mutagenèse. Cependant, au cours des dernières années, un certain nombre d'études ont indiqué que des fibres, amiante ou FMA, pouvaient exercer un potentiel génotoxique. Toutefois, une majorité des données ont été obtenues avec des fibres d'amiante et le nombre de travaux réalisés sur modèles cellulaires reste aujourd'hui assez limité. Un certain nombre de résultats indiquent un potentiel clastogène des FMA et une capacité à produire des anomalies chromosomiques ; il y a cependant trop peu de données pour permettre d'établir un type d'activité des fibres, selon leur nature. On peut remarquer que, comme dans le cas des fibres d'amiante, plusieurs auteurs ont démontré que les effets clastogènes, d'endommagement des chromosomes et

transformants, dépendaient des dimensions des fibres, avec une bonne convergence pour constater que les fibres longues, dans la limite de dimensions compatibles avec une internalisation des fibres par les cellules, étaient plus toxiques que les fibres courtes (comparaison entre échantillons de différentes longueurs, effet du broyage). La production d'espèces actives de l'oxygène (EAO) est probablement l'une des étapes permettant aux fibres un endommagement de l'ADN ; ces EAO peuvent provenir du métabolisme cellulaire et/ou des fibres elles-mêmes, comme cela est suggéré par les travaux réalisés en milieu acellulaire.

Les études sur les mécanismes d'action des FMA, aux niveaux cellulaire et moléculaire, mériteraient d'être développées, afin de mieux définir les paramètres des fibres et les propriétés des cellules qui sont impliquées dans les effets physiopathologiques des fibres.

RÉFÉRENCES

- ACHARD ELLOUK S, JAURAND MC. Review of animal/*in vitro* data on biological effects of man-made fibers. *Environ Health Perspect* 1994 102 (Suppl 2) : 47-61
- ADACHI S, KAWAMURA K, KIMURA K, TAKEMOTO K. Tumor incidence was not related to the thickness of visceral pleura in female Syrian hamsters intratracheally administered amphibole asbestos or man made fibers. *Environ Res* 1992 58 : 55-65
- ADACHI S, KAWAMURA K, YOSHIDA S, TAKEMOTO K. Oxidative damage on DNA induced by asbestos and man-made fibers *in vitro*. *Int Arch Occup Environ Health* 1992 63 : 553-557
- ADACHI S, TAKEMOTO K, KIMURA K. Tumorigenicity of fine man-made fibers after intratracheal administrations to hamsters. *Environ Res* 1991 54 : 52-73
- ADAMIS Z, TATRAI F, HONMA K, UNGVARY G. *In vitro* and *in vivo* assessment of the pulmonary toxicity of cellulose. *J Appl Toxicol* 1997 17 : 137-141
- ADAMSON IYR, PRIEDITIS H, HEDGECOCK C. Pulmonary response of mice to fiberglass : cytokinetic and biochemical studies. *J Toxicol Environ Health* 1995 46 : 411-425
- Anonymous. Classification of refractory ceramic fibres. The European Ceramic Fibres Industry Association. 3, rue du Colonel Moll. 75017 Paris
- ASLAM M, ASHQWIN M, RAHMAN Q. *In vitro* cytotoxic effects of wollastonites on rat hepatocytes : II Lipid peroxidation and glutathione depletion. *Bull Environ Contam Toxicol* 1992 49 : 547-554
- AUFDERHEIDE M, KNEBEL JW, SCHULTE P. Differences in the sensitivity of hamster and rat lung cells exposed *in vitro* to natural and man-made fibres. *Exp Toxicol Pathol* 1996 48 : 505-507
- AUFDERHEIDE M, RIEBE-IMRE M, STRAUB M, PERAUD A. Differences in the biological effects of crocidolite asbestos and two glass fibres on epithelial lung cells. *Exp Toxicol Pathol* 1994 45 : 467-472

AULT JG, COLE RW, JENSEN CG, JENSEN LCW, BACHERT LA, RIEDER CL. Behavior of crocidolite asbestos during mitosis in living vertebrate lung epithelial cells. *Cancer Res* 1995 **55** : 792-798

BARRETT JC. Cellular and molecular mechanisms of asbestos carcinogenicity : implications for biopersistence. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 19-23

BARRETT JC, OSHIMURA M, TANAKA N, TSUTSUI T. Role of aneuploidy in early and late stages of neoplastic progression of Syrian hamster embryo cells in culture. In : *Aneuploidy*. Plenum Publishing Corporation, 1985 pp. 523-538

BELLMAN B, MUHLE H, KAMSTRUP O, DRAEGER UF. Investigation on the durability of man-made vitreous fibers in rat lungs. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 185-189

BELLMAN B, MUHLE H, POTT F. Investigation of the biodurability and carcinogenicity of different man-made mineral fibres. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds) : *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres*. NATO ASI Series, Vol H85, Springer-Verlag, Berlin, 1994, pp. 299-304

BELLMANN B, MUHLE H, POTT F, KÖNIG H, KLÖPPEL H, SPURNY K. Persistence of man-made mineral fibres (MMMF) and asbestos in rat lungs. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 693-709

BERNSTEIN DM, MAST R, ANDERSON R, HESTERBERG TW, MUSSELMAN R, KAMSTRUP O, HADLEY J. An experimental approach to the evaluation of the biopersistence of respirable synthetic fibers and minerals. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 15-18

BERNSTEIN DM, MORSCHIEDT C, GRIMM HG, THÉNEVAZ P, TEICHERT U. Evaluation of soluble fibers using the inhalation biopersistence model, a nine-fiber comparison. *Inhal Toxicol* 1996 **8** : 345-385

BERNSTEIN DM, THEVENAZ Ph, FLEISSNER H, ANDERSON R, HESTERBERG TW, MAST R. Evaluation of the oncogenic potential of man-made vitreous fibres : the inhalation model. *Ann Occup Hyg* 1995 **39** : 661-672

BIGNON J, BERNSTEIN DM, BROCHARD P, MORSCHIEDT C. The relationship between four methods of assessing clearance or toxicity of synthetic mineral fibres with chemical composition. *Ann Occup Hyg* 1997 **41** (Suppl 1) : 304-311

BORM PJA, DRISCOLL K. Particles, inflammation and respiratory tract carcinogenesis. *Toxicol Lett* 1996 **88** : 109-113

BOUTIN C, DUMORTIER P, REY F, VIALLAT JR, De VUYST P. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura : thorascopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 **153** : 444-449

BRINKMANN OA, MÜLLER KM. What's new in intraperitoneal test on Kevlar (asbestos substitute) ? *Pathol Res Pract* 1989 **185** : 412-417

BROWN RC, CHAMBERLAIN M, DAVIES R, GAFFEN J, SKIDMORE JW. *In vitro* biological effects of glass fibers. *J Environ Pathol Toxicol* 1979 **2** : 1369-1383

BROWN RC, HOSKINS, J. A. L'amiante et les fibres minérales artificielles. *Pollution Atmosphérique* 1992 avril-juin : 10-15

- BROWN RC, HOSKINS JA, MILLER K, MOSSMAN BT. Pathogenic mechanisms of asbestos and other mineral fibres. *Mol Aspects Med* 1990 11 : 35-349
- BRUCH J, REHN B. Correlation of in vitro and in vivo studies on the bioeffects of mineral particles. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds.) : *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres*. NATO ASI Series, Vol H85, Springer-Verlag, Berlin, 1994, pp. 263-272
- BRUCH J, REHN B. Relevant differences in pathogenicity of nuisance dusts : model investigations on samples of silicon carbide dusts. *Exp Toxicol Pathol* 1996 48 : 477-480
- BUNN WB, BENDER JR, HESTERBERG TW, CHASE GR, KONZEN JL. Recent studies of man-made vitreous fibers. Chronic animal inhalation studies. *J Occup Med* 1993 35 :101-113
- CARTHEW P, HILL Rj, EDWARDS RE, LEE PN. Intrapleural administration of fibres induces mesothelioma in rats in the same relative order of hazard as occurs in man after exposure. *Hum Exp Toxicol* 1992 11 : 530-534
- CASEY G. Sister-chromatid exchange and cell kinetics in CHO-K1 cells, human fibroblasts and lymphoblastoid cells exposed in vitro to asbestos and glass fibre. *Mutat Res* 1983 116 : 193-377
- CASTRANOVA V, PAILES W, JUDY D, BLAKE T, SCHWEGLER-BERRY D, JONES W. In vitro effects of large and small glass fibers on rat alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health* 1996 49 : 357-369
- CHAMBERLAIN M, TARMY EM. Asbestos and glass fibres in bacterial mutation tests. *Mutat Res* 1977 43 : 159-164
- CHANG MJW, JOSEPH LB, STEPHENS RE, HART RW. Modulation of biological processes by mineral fiber adsorption of macromolecules in vitro. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1990 10 : 89-93
- CHERRIE JW, GIBSON H, MCINTOSH C, MACLAREN WM, LYNCH G. Exposure to fine airborne fibrous dust amongst processors of para-aramid. *Ann Occup Hyg* 1995 39 : 403-425
- CLAYSON DB, IVERSON F. Cancer risk assessment at the crossroads : the need to turn to a biological approach. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996 24 : 45-59
- CLOUTER A, HOUGHTON CE, BOWSKILL CA, HOSKINS JA, BROWN RC. An in vitro/in vivo study into the short term effects of exposure to mineral fibres. *Exp Toxicol Pathol* 1996 48 : 484-486
- COFFIN DL, COOK PM, CREASON JP. Relative mesothelioma induction in rats by mineral fibers : Comparison with residual pulmonary mineral fiber number and epidemiology. *Inhal Toxicol* 1992 4 : 273-300
- COLE RW, AULT JG, HAYDEN JH, RIEDER CL. Crocidolite asbestos fibers undergo size-dependent microtubule-mediated transport after endocytosis in vertebrate lung epithelial cells. *Cancer Res* 1991 51 : 4942-4947
- COLLIER CG, MORRIS KJ, LAUNDER KA, HUMPHREYS JA, MORGAN A, EASTES W, TOWNSEND S. The behavior of glass fibers in the rat following intraperitoneal injection. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994 20 : S89-S103

DAVIS JMG. A review of experimental evidence for the carcinogenicity of man-made vitreous fibers. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** (Suppl 1) : 12-17

DAVIS JMG. The role of clearance and dissolution determining the durability or biopersistence of mineral fibers. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 113-117

DAVIS JMG, DONALDSON K. Respirable industrial fibres : pathology in animal models. *Ann Occup Hyg* 1993 **37** : 227-236

DAVIS JMG, ADDISON J, BOLTON RE, DONALDSON K, JONES AD, WRIGHT A. The pathogenic effects of fibrous ceramic aluminium silicate glass administered to rats by inhalation or intraperitoneal injection. In: *Biological Effects of Man-made Mineral fibres*. World Health Organization 1984 **2** : 303-320

DAVIS JMG, BROWN DM, CULLEN RT, DONALDSON K, JONES AD, MILLER BG, McINTOSH C, SEARL A. A comparison of methods of determining and predicting the pathogenicity of mineral fibers. *Inhal Toxicol* 1996 **8** : 747-770

DONALDSON K. Biological activity of respirable industrial fibres treated to mimic residence in the lung. *Toxicol Lett* 1994 **72** : 299-305

DONALDSON K, BESWICK PH, GILMOUR PS. Free radical activity associated with the surface of particles : a unifying factor in determining biological activity ? *Toxicol Lett* 1996 **88** : 293-298

DONALDSON K, BROWN DM, MILLER BG, BRODY AR. Bromo-deoxyuridine (BRDU) uptake in the lungs of rats inhaling amosite asbestos or vitreous fibres at equal airborne fibre concentrations. *Exp Toxicol Pathol* 1995 **47** : 207-211

DONALDSON K, BROWN RC, BROWN GM. Respirable industrial fibres : mechanisms of pathogenicity. *Thorax* 1993 **48** : 390-395

DONALDSON K, GILMOUR PS, BESWICK PH. Supercoiled plasmid DNA as a model target for assessing the generation of free radicals at the surface of fibres. *Exp Toxicol Pathol* 1995 **47** : 235-237

DONALDSON K, HILL IM, BESWICK PH. Superoxide anion release by alveolar macrophages exposed to respirable industrial fibres : modifying effect of fibre opsonisation. *Exp Toxicol Pathol* 1995 **47** : 229-231

DONALDSON K, MILLER BG. A comparison of alveolar macrophage cytotoxicity and ability to cause inflammation in the mouse peritoneal cavity for a range of different fibre types at equal fibre number. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds.) : *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres*. NATO ASI Series, Vol H85, Springer-Verlag, Berlin, 1994, pp. 255-261

DOPP E, NEBE B, HAHNEL C, PAPP T, ALONSO B, SIMKO M, SCHIFFMANN D. Mineral fibers induce apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Pathobiology* 1995 **63** : 213-221

DREW RT, KUSCHNER M, BERNSTEIN DM. The chronic effects of exposure of rats to sized glass fibres. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 711-729

DRISCOLL KE, HASSENBEIN DG, CARTER JM, KUNKEL SL, QUINLAN TR, MOSSMAN BT. TNF α and increased chemokine expression in rat lung after particle exposure. *Toxicol Lett* 1995 **82/83** : 483-489

- DULOUT FN, OLIVERO OA. Anaphase-telophase analysis of chromosomal damage induced by chemicals. *Environ Mutagenesis* 1984 **6** : 299-310
- EASTES W, HADLEY JG. A mathematical model of fiber carcinogenicity and fibrosis in inhalation and intraperitoneal experiments in rats. *Inhal Toxicol*. 1996 **8** : 323-343
- EASTES W, HADLEY JG. Role of fiber dissolution in biological activity in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994 **20** : S104-S112
- EPA-560/3-80-001 ; PB81-176778, Washington DC, United States Environmental Protection Agency, 1980, pp. 443-449
- EPSTEIN CJ. Mechanisms of the effects of aneuploidy in mammals. *Ann Rev Genet* 1988 **22** : 51-75
- EVERITT JL. Mechanisms of fiber-induced diseases : implications for the safety evaluation of synthetic vitreous fibers. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994 **20** : S68-S75
- EVERITT JL, BERMUDEZ E, MANGUM JB, WONG B, MOSS OR, JANSZEN D, RUTTEN AAA-JJL. Pleural lesions in Syrian golden hamsters and Fischer-344 rats following intrapleural instillation of man-made ceramic or glass fibers. *Toxicol Pathol* 1994 **22** : 229-236
- FEIGIN DS. Misconceptions regarding the pathogenicity of silicas and silicates. *J Thorac Imag* 1989 **4** : 68-80
- FERON VJ, SCHERRENBERG PM, IMMEL HR, SPIT BJ. Pulmonary response of hamsters to fibrous glass : chronic effects of repeated intratracheal instillation with or without benzo[a]pyrene. *Carcinogenesis* 1985 **6** : 1495-1499
- FORGET G, LACROIX MJ, BROWN RC, EVANS PH, SIROIS P. Response of perfused alveolar macrophages to glass fibers : effect of exposure duration and fiber length. *Environ Res* 1986 **39** : 124-135
- FÖRSTER H. Contribution to comparability of in vitro and in vivo man-made mineral fibre (MMMf) durability experiments. *Glastech Ber* 1993 **66** : 255-266
- FRAME SR, BROCKMANN M, HAHN FF, SLONE TW, WARHEIT DB. Microscopic review of para-aramid-induced cystic keratinizing squamous lesions in the lungs of rats. *Inhal Toxicol* 1997 **9** : 189-198
- FREEDMAN DA, GOLD LS, LIN TH. Concordance between rats and mice in bioassays for carcinogenesis. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996 **23** : 225-232
- FUNG H, KOW YW, VAN HOUTEN B, MOSSMAN BT. Patterns of 8-hydroxydeoxyguanosine formation in DNA and indications of oxidative stress in rat and human pleural mesothelial cells after exposure to crocidolite asbestos. *Carcinogenesis* 1997 **18** : 825-832
- GALLOWAY SM, AARDEMA MJ, ISHIDATE M, IVETT JL, KIRKLAND DJ, MORITA T, MOSESSO P, SOFUNI T. Report from working group on in vitro tests for chromosomal aberrations. *Mutation Res* 1994 **312** : 241-261
- GAO H, BRICK J, ONG SH, MILLER M, WHONG WZ, ONG TM. Selective hyperexpression of c-jun oncoprotein by glass fiber- and silica-transformed BALB/c 3T3 cells. *Cancer Lett* 1997 **112** : 65-69

GAO HG, WHONG WZ, JONES WG, WALLACE WE, ONG T. Morphological transformation induced by glass fibers in BALB/c-3T3 cells. *Teratog Carcinog Mutagen* 1995 **15** : 63-71

GELZLEICHTER TR, BERMUDEZ E, MANGUM JB, WONG BA, EVERITT JI, MOSS OR. Pulmonary and pleural responses in fischer 344 rats following short-term inhalation of a synthetic vitreous fiber.I. Quantitation of lung and pleural fiber burdens. *Fund Appl Toxicol* 1996 **30** : 31-38

GELZLEICHTER TR, BERMUDEZ E, MANGUM JB, WONG BA, MOSS OR, EVERITT JI. Pulmonary and pleural responses in fischer 344 rats following short-term inhalation of a synthetic vitreous fiber.II. Pathobiologic responses. *Fund Appl Toxicol* 1996 **30** : 39-46

GERRITY TR. Regional deposition of gases and particles in the lung : implications for mixtures. *Toxicology* 1995 **105** : 327-334

GHIO AJ, PRITCHARD RJ, LEHMANN JR, WINSETT DW, HATCH GE. Lung inflammation after exposure to non fibrous silicates increases with chelatable [Fe³⁺]. *J Toxicol Environ Health* 1996 **49** : 11-28

GIBBS AR, POOLEY FD. Analysis and interpretation of inorganic mineral particles in "lung" tissues. *Thorax* 1996 **51** : 327-334

GILMOUR PS, BESWICK PH, BROWN DM, DONALDSON K. Detection of surface free radical activity of respirable industrial fibres using supercoiled FX174 RF1 plasmid DNA. *Carcinogenesis* 1995 **16** : 2973-2979

GOLDSTEIN B, RENDALL REG, WEBSTER I. A comparison of the effects of exposure of baboons to crocidolite and fibrous-glass dusts. *Environ Res* 1983 **32** : 344-359

GOLDSTEIN B, WEBSTER I, RENDALL REG. Changes produced by the inhalation of glass fibre in non-human primates. *WHO/IARC conference*. World Health Organization 1984 **2** : 273-285

GOVERNA M, VALENTINO M, LO MARTIRE N. Biological reactivity of continuous glass fibres :in vitro and in vivo studies. *Med Lav* 1987 **78** : 190-198

GOVERNA M, VALENTINO M, VISONA I, MONACO F, AMATI M, SCANCARELLO G, SCANSETTI G. In vitro biological effects of clay minerals advised as substitutes for asbestos. *Cell Biol Toxicol* 1995 **11** : 237-249

GROSS P, KASCHAK M, TOLKER EB, BABYAK MA, DE TREVILLE RTP. The pulmonary reaction to high concentrations of fibrous glass dust. A preliminary report. *Arch Environ Health* 1970 **20** : 696-704

GRUENERT DC, FINKBEINER WE, WIDDICOMBE JH. Culture and transformation of human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1995 **268** : L347-L360

GUILIANELLI C, BAEZA-SQUIBAN A, LAPART E, MARANO F. Cultured airway epithelium responses to mineral particles : role of the oxidative stress. *Toxicol Lett* 1996 **88** : 39-44

GULDBERG M, CHRISTENSEN VR, KROIS W. Method for determining *in-vitro* dissolution rates of man-made vitreous fibres. *Glastech Ber Sci Technol* 1995 **68** : 181-187

GULUMIAN M, SARDIANOS F, KILROE-SMITH T, OCKERSE G. Lipid peroxidation in microsomes induced by crocidolite fibres. *Chem Biol Interactions* 1983 **44** : 111-118

- HADLEY JG, KOTIN P, BERNSTEIN DM. Subacute (28 days) repeated dust inhalation of cellulose building insulation in the rat. *Toxicologist* 1992 **12** : 225 (abstract)
- HAMILTON RD, MILLER WC, CHRISTENSEN DR, ANDERSON R, HESTERBERG TW. Characterization of exposure and dose of man made vitreous fiber in experimental studies. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 109-112
- HAMMAD YY, ATIEH B. Long-term clearance of ceramic fibers from guinea-pig lungs. *Exp Toxicol Pathol* 1995 **47** : 192-194
- HAMMAD YY, ATIEH B. Pulmonary deposition of MMMF. *J Aerosol Sci* 1989 **20** : 1329-1332
- HART GA, KATHMAN LM, HESTERBERG TW. *In vitro* cytotoxicity of asbestos and man-made vitreous fibers :Roles of fiber length, diameter and composition. *Carcinogenesis* 1994 **15** : 971-977
- HART GA, NEWMEN MM, BUNN WB, HESTERBERG TW. Cytotoxicity of refractory ceramic fibres to chinese hamster ovary cells in culture. *Toxicol In Vitro* 1992 **6** : 317-326
- HEDDLE JA, HITE M, KIRKHART B, MAVOURNIN K, MACGREGOR JT, NEWEL GW, SALAMONE MF. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tow Program. *Mutat Res* 1983 **123** : 61-118
- HESTERBERG TW, BARRETT JC. Dependence of asbestos- and mineral dust-induced transformation of mammalian cells in culture on fiber dimension. *Cancer Res* 1984 **44** : 2170-2180
- HESTERBERG TW, BUTTERICK CJ, OSHIMURA M, BRODY AR, BARRETT JC. Role of phagocytosis in syrian hamster cell transformation and cytogenetic effects induced by asbestos and short and long glass fibers. *Cancer Res* 1986 **46** : 5795-5802
- HESTERBERG TW, McCONNELL EE, MILLER WC, CHEVALIER J, EVERITT J, THEVENAZ P, FLEISSNER H, OBERDORSTER G. Use of lung toxicity and lung particle clearance to estimate the maximum tolerated dose (MTD) for a fiber glass chronic inhalation study in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1996a **32** : 31-44
- HESTERBERG TW, MILLER WC, MUSSELMAN RP, KAMSTRUP O, HAMILTON RD, THEVENAZ P. Biopersistence of man-made vitreous fibers and crocidolite asbestos in the rat lung following inhalation. *Fund Appl Toxicol* 1996b **29** : 267-279
- HESTERBERG TW, MILLER WC, McCONNELL EE, CHEVALIER J, HADLEY JG, BERNSTEIN DM, THEVENAZ P, ANDERSON R. Chronic inhalation toxicity of size-separated glass fibers in Fischer-344 rats. *Fund Appl Toxicol* 1993 **20** : 464-476
- HILL IM, BESWICK PH, DONALDSON K. Enhancement of the macrophage oxidative burst by immunoglobulin coating of respirable fibres : fiber-specific differences between asbestos and man-made fibers. *Exp Lung Res* 1996 **22** : 133-148
- HOSKINS JA, BROWN RC, CAIN K, CLOUTER A, HOUGHTON CE, BOWSKILL CA, HIBBS LR. The construction and validation of a high containment nose-only rodent inhalation facility. *Ann Occup Hyg* 1997 **41** : 51-61
- HOSKINS JA, BROWN RC, HOUGHTON CE, BROWN GM. The second messenger system in diseases caused by mineral dusts. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds.) : *Cellular and*

Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres. NATO ASI Series, Vol H85, Springer-Verlag, Berlin, 1994, pp.91-108

HOWDEN PJ, FAUX SP. Fibre-induced lipid peroxidation leads to DNA adduct formation in *Salmonella typhimurium* TA104 and rat lung fibroblasts. *Carcinogenesis* 1996a **17** : 413-419

HOWDEN PJ, FAUX SP. Glutathione modulates the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in isolated DNA and mutagenicity in *Salmonella typhimurium* TA100 induced by mineral fibres. *Carcinogenesis* 1996b **17** : 2275-2277

IARC. Monographie n°68, 1997, pp. 409-439

JANSSEN YMW, HEINTZ NH, MARSH JP, BORM PJA, MOSSMAN BT. Induction of *c-fos* and *c-jun* proto-oncogenes in target cells of the lung and pleura by carcinogenic fibers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 **11** : 522-530

JANSSEN YMW, VAN HOUTEN B, BORM PJA, MOSSMAN BT. Biology of disease. Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest* 1993 **69** : 261-274

JOURAND MC. *In vitro* assessment of biopersistence using mammalian cell systems. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl. 5) : 55-59

JOURAND MC. Mechanisms of fiber-induced genotoxicity. *Environ Health Perspect* 1997 **105** : 1073-1088

JOURAND MC, YEGLES M, DONG HY, RENIER A, SAINT-ETIENNE L, KHEUANG L, JANSON X, BIGNON J. *In vitro* DNA and chromosome damage produced by some minerals and man-made particles on rat pleural mesothelial cells (RPMC). Mechanisms and relationship with *in vivo* experimental findings. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds.) : *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres*. NATO ASI Series, Vol H85, Springer-Verlag, Berlin, 1994, pp. 183-188

JOHNSON NF. The utility of animal inhalation studies to assess the risk of mineral fiber-induced pulmonary cancer. *Prog Clin Biol Res* 1992 **374** : 19-36

JOHNSON NF, HAHN FF. Induction of mesothelioma after intrapleural inoculation of F344 rats with silicon carbide whiskers or continuous ceramic filaments. *Occup Environ Med* 1996 **53** : 813-813

KANE AB. Animal models of mesothelioma induced by mineral fibers : implications for human risk assessment. *Prog Clin Biol Res* 1992 **374** : 37-50

KEELING B, HOBSON J, CHURG A. Effects of cigarette smoke on epithelial uptake of non-asbestos mineral particles in tracheal organ culture. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993 **9** : 335-340

KELLY DP, MERRIMAN EA, KENNEDY GL Jr, LEE KP. Deposition, clearance and shortening of Kevlar para-aramid fibrils in acute, subchronic and chronic inhalation studies in rats. *Appl Toxicol* 1993 **21** : 345-354

KIER LD, BRUSICK DJ, AULETTA AE, VON HALLE ES, BROWN MM, SIMMON VF, DUNKEL V, MCCANN J, MORTELMANS K, PRIVAL M, RAO TK, RAY V. The *Salmonella typhimurium*/mammalian microsomal assay. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox program. *Mutat Res* 1986 **168** : 69-240

KOSHI K, KOHYAMA N, MYOJO T, FUKUDA K. Cell toxicity, hemolytic action and clastogenic activity of asbestos and its substitutes. *Ind Health* 1991 **29** : 37-56

- LAMBRÉ CR, AUFDERHEIDE M, BOLTON RE, FUBINI B, HAAGSMAN HP, HEXT PM, JORISSEN M, LANDRY Y, MORIN JP, NEMERY B, NETTESHEIM P, PAULUHN J, RICHARDS YJ, VICKERS AEM, WU R. *In vitro* tests for respiratory toxicity. The report and recommendations of ECVAM workshop 18. *ATLA* 1996 **24** : 671-681
- LE BOUFFANT L, DANIEL H, HENIN JP, MARTIN JC, NORMAND C, TICHOUX G, TROLARD F. Experimental study on long-term effects of inhaled MMMF on the lungs of rats. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 765-790
- LE BOUFFANT L, HENIN JP, MARTIN JC, NORMAND C, TICHOUX G, TROLARD F. Distribution of inhaled MMMF in the rat lung - long-term effects. *Effects of Man-made Mineral Fibres*. World Health Organization 1984 **2** : 143-167
- LEANDERSON P, SÖDERKVIST P, TAGESSON C. Hydroxyl radical mediated DNA base modification by manmade mineral fibres. *Br J Ind Med* 1989 **46** : 435-438
- LEANDERSON P, SÖDERKVIST P, TAGESSON C, AXELSON O. Formation of 8-hydroxy-deoxyguanosine by asbestos and man made mineral fibers. *Br J Ind Med* 1988 **45** : 309-311
- LEANDERSON P, TAGESSON C. Cigarette smoke potentiates the DNA-damaging effect of man-made mineral fibers. *Am J Ind Med* 1989 **16** : 697-706
- LEANDERSON P, TAGESSON C. Hydrogen peroxide release and hydroxyl radical formation in mixtures containing mineral fibres and human neutrophils. *Br J Ind Med* 1992 **49** : 745-749
- LEE KP, BARRAS CE, GRIFFITH FD, WARITZ RS, LAPIN CA. Comparative pulmonary responses to inhaled inorganic fibers with asbestos and fiberglass. *Environ Res* 1981 **24** : 167-191
- LEE KP, KELLY DP, O'NEAL FO, STADLER JC, KENNEDY GL Jr. Lung response to ultrafine Kevlar aramid synthetic fibrils following 2-year inhalation exposure in rats. *Appl Toxicol* 1988 **11** : 1-20
- LEIKAUF GD, FINK SP, MILLER ML, LOCKEY JE, DRISCOLL KE. Refractory ceramic fibers activate alveolar macrophage eicosanoid and cytokine release. *J Appl Physiol* 1995 **78** : 164-171
- LEMAIRE I, DIONNE PG, NADEAU D, DUNNIGAN J. Rat lung reactivity to natural and man-made fibrous silicates following short-term exposure. *Environ Res* 1989 **48** : 193-210
- LIBBUS BL, ILLENYE SA, CRAIGHEAD JE. Induction of DNA strand breaks in cultured rat embryo cells by crocidolite asbestos as assessed by nick translation. *Cancer Res* 1989 **49** : 5713-5718
- LINNAINMAA K, PELIN K, VANHALA E, TUOMI T, PICCOLI C, FITZGERALD DJ, YAMASAKI H. Gap junctional intercellular communication of primary and asbestos-associated malignant human mesothelial cells. *Carcinogenesis* 1993 **14** : 1597-1602
- LJUNGMAN AG, LINDAHL M, TAGESSON C. Asbestos fibres and man made mineral fibres : induction and release of tumour necrosis factor-alpha from rat alveolar macrophages. *Occup Environ Med* 1994 **51** : 777-783
- LUCHTEL DL, MARTIN TR, BOATMAN ES. Response of the rat lung to respirable fractions of composite fiber-epoxy dusts. *Environ Res* 1989 **48** : 57-69

LUOTO K, HOLOPAINEN M, KANGAS J, KALLIOKOSKI P, SAVOLAINEN K. The effect of fiber length on the dissolution by macrophages of rockwool and glasswool fibres. *Environ Res* 1995 **70** : 51-61

LUOTO K, HOLOPAINEN M, SARATAHO M, SAVOLAINEN K. Comparison of cytotoxicity of man-made vitreous fibres. *Am Occup Hyg* 1997 **41** : 37-50

LUOTO K, HOLOPAINEN M, SAVOLAINEN K. Scanning electron microscopic study on the changes in the cell surface morphology of rat alveolar macrophages after their exposure to man-made vitreous fibers. *Environ Res* 1994 **66** : 198-207

MALTONI C, MINARDI F, SOFFRITTI M, LEFEMINE G. Long-term carcinogenicity bioassays on industrial chemicals and man-made mineral fibers, at the Bentivoglio(BT) laboratories of the Bologna Institute of Oncology : premises, programs, and results. *Toxicol Ind Health* 1991 **7** : 63-94

MAPLES KR, JOHNSON NF. Fiber-induced hydroxyl radical formation - correlation with mesothelioma induction in rats and humans. *Carcinogenesis* 1992 **13** : 2035-2039

MARSH JP, MOSSMAN BT, DRISCOLL KE, SCHINS RF, BORM PJA. Effects of aramid, a high strength synthetic fiber, on respiratory cells in vitro. *Drug Chem Toxicol* 1994 **17** : 75-92

MAST RW, HESTERBERG TW, GLASS LR, McCONNELL EE, ANDERSON R, BERNSTEIN DM. Chronic inhalation and biopersistence of refractory ceramic fiber in rats and hamsters. *Environ Health Perspect* 1994 **102** : 207-209

MAST RW, McCONNELL EE, ANDERSON R, CHEVALIER J, KOTIN P, BERNSTEIN DM, GLASS LR, MILLER WC, HESTERBERG TW. Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male fischer 344 rats. *Inhal Toxicol* 1995a **7** : 425-467

MAST RW, McCONNELL EE, HESTERBERG TW, CHEVALIER J, KOTIN P, THEVENAZ P, BERNSTEIN DM, GLASS LR, MILLER W, ANDERSON R. Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male fisher 344 rats. *Inhal Toxicol* 1995b **7** : 469-502

MAUDERLY JL, CHANG YS, SLIPES MB. Particle overload in toxicological studies. Friend or foe ? *J Aerosol Med* 1990 **3** : 169-187

MAUDERLY JL, SNIPES MB, BARR EB, BELINSKY SA, BOND JA. Pulmonary toxicity of inhaled diesel exhaust and carbon black in chronically exposed rats. Part I : Neoplastic and nonneoplastic lungs lesions. Research Report No. 68, Cambridge, MA, Health Effects Institute, 1994

McCLELLAN RO, HESTERBERG TW. Role of biopersistence in the pathogenicity of man-made fibers and methods for evaluating biopersistence : A summary of two round-table discussions. *Environ Health Perspect* 1994 **102** : 277-283

McCLELLAN RO, MILLER FJ, HESTERBERG TW, WARHEIT DB, BUNN WB, KANE AB, LIPPMANN M, MAST RW, McCONNELL EE, REINHARDT CF. Approaches to evaluating the toxicity and carcinogenicity of man-made fibers : summary of a workshop held november 11-13, 1991, Durham, North Carolina. *Regul Toxicol Pharmacol* 1992 **16** : 321-364

McCONNELL EE. Advantages and limits of *in vivo* screening test. *Ann Occup Hyg* 1995

- McCONNELL EE. Historical review of the rodent bioassay and future directions. *Regul Toxicol Pharmacol* 1995 21 : 38-43
- McCONNELL EE. Synthetic vitreous fibers - Inhalation studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994 20 : S22-S34
- McCONNELL EE, KAMSTRUP O, MUSSELMAN R, HESTERBERG TW, CHEVALIER J, MILLER WC, THEVENAZ P. Chronic inhalation study of size-separated rock and slag wool insulation fibers in fischer 344/N rats. *Inhal Toxicol* 1994 6 : 571-614
- McCONNELL EE, MAST RW, HESTERBERG TW, CHEVALIER J, KOTIN P, BERSTEIN DM, THEVENAZ P, GLASS LR, ANDERSON R. Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. *Inhal Toxicol* 1995 7 : 503-532
- McCONNELL EE, WAGNER JC, SKIDMORE JW, MOORE JA. A comparative study of the fibrogenic and carcinogenic effects of UICC Canadian chrysotile B asbestos and glass microfibre (JM 100). WHO/IARC Conference ; Copenhagen. *World Health Organization* 1984 2 : 235-251
- MIKALSEN SO, RIVEDAL E, SANNER T. Morphological transformation of Syrian hamster embryo cells induced by mineral fibres and the alleged enhancement of benzo[a]pyrene. *Carcinogenesis* 1988 9 : 891-899
- MILLER K, HUDSPITH BN, MEREDITH C. The effect of MMMF on the kinetics of cytokine expression in murine lung populations : role in fibre-induced disease. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds.) : *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres*. NATO ASI Series, Vol H85 Springer-Verlag, Berlin. 1994, pp. 79-90
- MISHRA A, LIU JY, BRODY AR, MORRIS GF. Inhaled asbestos fibers induce p53 expression in the rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997 16 : 479-485
- MOHR U, POTT F, VONNAHME EJ. Morphological aspects of mesotheliomas after intratracheal instillations of fibrous dusts in Syrian golden hamsters. *Exp Path* 1984 26 : 179-183
- MONCHAUX G, BIGNON J, JAURAND MC, LAFUMA J, SEBASTIEN P, MASSE R, HIRSCH A, GONI J. Mesotheliomas in rats following inoculation with acid-leached chrysotile asbestos and other mineral fibres. *Carcinogenesis* 1981 2 : 229-236
- MOORMAN WJ, MITCHELL RT, MOSBERG AT, DONOFRIO DJ. Chronic inhalation toxicology of fibrous glass in rats and monkeys. *Ann Occup Hyg* 1988 32 (Supp 1) : 757-767
- MORGAN A. Deposition of inhaled asbestos and man-made mineral fibres in the respiratory tract. *Ann Occup Hyg* 1995 39 : 747-758
- MORGAN A. *In vivo* evaluation of chemical biopersistence of man-made mineral fibers. *Env Health Perspect* 1994 102 (Suppl 5) : 127-131
- MORGAN A, BLACK A, EVANS N, HOLMES A, PRITCHARD JN. Deposition of sized glass fibres in the respiratory tract of the rat. *Ann Occup Hyg* 1980 23 : 353-366
- MORGAN A, COLLIER CG, KELLINGTON JP. Distribution of glass fibers in the peritoneal cavity of the rat following administration by intraperitoneal injection. *J Toxicol Environ Health* 1993a 38 : 245-256

MORGAN A, COLLIER CG, MORRIS KJ, LAUNDER KA. A radioactive tracer technique to determine *in vivo* the number of fibers in the lungs of rats following their administration by intratracheal instillation. *Environ Res* 1993b **63** : 182-190

MORGAN A, HOLMES A. Solubility of rockwool fibres *in vivo* and the formation of pseudo-asbestos bodies. *Ann Occup Hyg* 1984 **28** : 307-314

MORGAN A, HOLMES A, DAVISON W. Clearance of sized glass fibres from the rat lung and their solubility *in vivo*. *Ann Occup Hyg* 1982 **25** : 317-331

MORGAN I, EVANS JC, EVANS RJ, HOUNAM RF, HOLMES A, DOYLE SG. Studies on the deposition of inhaled fibrous material in the respiratory tract of the rat and its subsequent clearance using radioactive tracer techniques. II. Deposition of the UICC standard reference samples of asbestos. *Environ Res* 1975 **10** : 196-207

MORRIS KJ, COLLIER CG, EASTES W, LAUNDER KA. Comparison of biopersistence of experimental glass fibres in the lung and peritoneal cavity. *Exp Toxicol Pathol* 1996 **48** : 490-493

MORROW PE, HASEMAN JK, HOBBS CH, DRISCOLL KE, VU V, OBERDORSTER G. The maximum tolerated dose for inhalation bioassays : toxicity vs overload. *Fundam Appl Toxicol* 1996 **29** : 155-167

MOSSMAN BT. In vitro studies on the biologic effects of fibers : correlation with in vivo bioassays. *Environ Health Perspect* 1990 **88** : 319-322

MOSSMAN BT, SESKO AM. In vitro assays to predict the pathogenicity of mineral fibers. *Toxicology* 1990 **60** : 53-61

MUHLE H, BELLMAN B. Biopersistence of man-made vitreous fibres. *Ann Occup Hyg* 1995 **19** : 655-660

MUHLE H, BELLMANN B, POTT F. Comparative investigations of the biodurability of mineral fibers in the rat lung. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 163-138

MUHLE H, POTT F, BELLMANN B, TAKENAKA S, ZIEM U. Inhalation and injection experiments in rats to test the carcinogenicity of MMMF. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 755-764

MUHLE U, ERNST U, BELLMANN B. Investigation of the durability of cellulose fibres in rat lungs. *Ann Occup Hyg* 1997 **41** (Suppl 1) : 184 -188

MUSSELMAN RP, MILLER WC, EASTES W, HADLEY JG, KAMSTRUP O, THEVENAZ P, HESTERBERG T. Biopersistence of man-made vitreous fibers and crocidolite fibers in rat lungs following short-term exposures. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl.5) : 139-143

NAGASE M, ABE Y. Toxicity of silica-containing calcium phosphate glasses. *Biomaterials* 1992 **14** : 1039

NATARAJAN AT. Mechanisms for induction of mutations and chromosome alterations. *Environ Health Perspect* 1993 **101** : 225-229

OBERDORSTER G, COS C, GELEIN R, FERIN J, CORSON N, MERCER P, NGYEN K. Intratracheal instillation vs.intratracheal inhalation of particles for measuring effects on particulate lung retention. *J Aerosol Med* 1993 **8** : 49

OBERDÖRSTER G, FERIN J, LEHNERT BE. Correlation between particle size, *in vivo* particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 173-179

- OEHLERT GW. A reanalysis of the Stanton *et al.* pleural sarcoma data. *Environ Res* 1991 **54** : 194-205
- OGURA H, TAKEUCHI T, MORIMOTO K. A comparison of the 8-hydroxydeoxyguanosine, chromosome aberrations and micronucleus techniques for the assessment of the genotoxicity of mercury compounds in human blood lymphocytes. *Mutat Res* 1996 **340** : 175-182
- OKABE K, KRISHNA-MURTHY GG, VALLARINO JA, SKORNIK WA, HATCH VC, KATLER MR, TSUDA A, GODELSKI JJ. Deposition efficiency of inhaled fibers in the hamster lung. *Inhal Toxicol* 1997 **9** : 85-98
- ONG T, LIU Y, ZHONG BZ, JONES WG, WHONG WZ. Induction of micronucleated and multinucleated cells by man-made fibers in vitro in mammalian cells. *J Toxicol Environ Health* 1997 **50** : 409-414
- OSGOOD CJ. Refractory ceramic fibers (RCFs) induce germline aneuploidy in *Drosophila* oocytes. *Mutat Res* 1994 **324** : 23-27
- OSHMURA M, BARRETT JC. Chemically induced aneuploidy in mammalian cells: mechanisms and biological significance in cancer. *Environ Mutagenesis* 1986 **8** : 129-59
- OSHMURA M, HESTERBERG TM, TSUTSUI T, BARRETT JC. Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian embryo cells in culture. *Cancer Res* 1984 **44** : 5017-5022
- PAULUHN J, BURY D, FÖST U, GAMER A, HOERNICKE E, HOFMANN T, KUNDE M, NEUSTADT T, SCHLEDE E, SCHIERLE H, WETTIG K, WESTPHAL D. Acute inhalation toxicity testing: considerations of technical and regulatory aspects. *Arch Toxicol* 1996 **71** : 1-10
- PELIN K, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, VALLAS M, VANHALA E, LINNAINMAA K. Cytotoxicity and anaphase aberrations induced by mineral fibres in cultured human mesothelial cells. *Toxicol In Vitro* 1992 **6** : 445-450
- PELIN K, KIVIPENSAS P, LINNAINMAA K. Effects of asbestos and man-made vitreous fibers on cell division in cultured human mesothelial cells in comparison to rodent cells. *Environ Mol Mutag* 1995 **25** : 118-125
- PEPELKO WE. Effect of exposure route on potency of carcinogens. *Regul Toxicol Pharmacol* 1991 **13** : 3-17
- PEPELKO WE. Evaluation of the carcinogenic risk of biochemically inert insoluble particles by the EPA using rat inhalation data. *Particulate Sci Tech* 1996 **14** : 123-134
- PIGOTT GH, GASKELL BA, ISHMAEL J. Effects of long term inhalation of alumina fibres in rats. *Br J Exp Pathol* 1981 **62** : 323-331
- PIGOTT GH, ISHMAEL J. An assessment of the fibrogenesis potential of two refractory fibres by intraperitoneal injection in rats. *Toxicol Lett* 1981 **8** : 153-163
- PIGOTT GH, ISHMAEL J. The effects of intrapleural injections of alumina and aluminosilicate (ceramic) fibres. *Int J Exp Pathol* 1992 **73** : 137-146
- POTT F. Neoplastic findings in experimental asbestos studies and conclusions for fiber carcinogenesis in human. *Ann NY Acad Sci* 1991 **643** : 205-218

POTT F. Results of animal experiments on the carcinogenic effect of fibrous dusts and their interpretation with regard to carcinogenesis in human. *Zbl Bakt Hyg J Abt Org B* 1976 **162** : 467-505

POTT F, ROLLER M. Carcinogenicity of synthetic fibres in experimental animals : its significance for workers. *J Occup Health Safety* 1996 **12** : 333-339

POTT F, ROLLER M, ZIEM U, REIFFER FJ, BELMANN B, ROSENBRUCH M, HUTH F. Carcinogenicity studies on natural and man-made fibres with the intraperitoneal test. In J Bignon, J Peto, R Saracci (Eds.): *Non-occupational Exposure to Mineral fibres*. IARC Scientific Publications, Lyon, 1989 **90** : 173-179

POTT F, SCHLIPKÖTER HW, ZIEM U, SPURNY K, HUTH F. New results from implantation experiments with mineral fibres. *Biological Effects of Man-made Mineral Fibres*. World Health Organization 1984 **2** : 286-302

POTT F, ZIEM U, REIFFER F, HUTH F, ERNST H, MOHR U. Carcinogenicity studies of fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp Path* 1987 **32** : 129-152

PRITCHARD JN, HOLMES A, EVANS JC, EVANS N, EVANS RJ, MORGAN A. The distribution of dust in the rat lung following administration by inhalation and by single intratracheal instillation. *Environ Res* 1985 **36** : 268-297

REINHARDT CF. Toxicology of aramid fibers. *Proceedings of the National Workshop on substitutes for asbestos*, Airlington, VA, July 14-16, 1980

REISS U, TAPPEL AL, CHIO KS. DNA-malonaldehyde reaction : formation of fluorescent products. *Biochem Biophys Res Commun* 1972 **48** : 921-926

RENIER A, LEVY F, PILLIERE F, JAURAND MC. Unscheduled DNA synthesis in rat pleural mesothelial cells treated with mineral fibres or benzo[a]pyrene. *Mutat Res* 1990 **241** : 361-367

RIEBE-IMRE M, AUFDERHEIDE M, EMURA M, STRAUB M, ROLLER M, MOHR U, POTT F. Comparative studies with natural and man-made mineral fibres in vitro and in vivo. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds.) : *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres*. NATO ASI Series, Vol H85, Springer-Verlag, Berlin 1994, pp. 273-284

ROGLI VL, BRODY AR. Changes in numbers and dimensions of chrysotile asbestos fibers in lungs of rats following short-term exposure. *Exp Lung Res* 1984 **7** : 133-147

ROGLI VL, GEORGE MH, BRODY AR. Clearance and dimensional changes of crocidolite asbestos fibers isolated from lungs of rats following short-term exposure. *Env Res* 1987 **42**

ROLLER M, POTT F, KAMINO K, ALTHOFF GH, BELMANN B. Results of current intraperitoneal carcinogenicity studies with mineral and vitreous fibres. *Exp Toxicol Pathol* 1996 **48** : 3-12

ROSSITER CE, CHASE JR. Statistical analysis of results of carcinogenicity studies of synthetic vitreous fibres at Research and Consulting Company, Geneva. *Ann Occup Hyg* 1995 **39** : 759-769

SCHULTZ M. Comparative pathology of dust-induced pulmonary lesions : significance of animal studies to humans. *Inhal Toxicol* 1996 **8** : 433-456

- SEARL A. A comparative study of the clearance of respirable para-aramid, chrysotile and glass fibres from rat lungs. *Ann Occup Hyg* 1997 **41** : 217-233
- SEBASTIEN P, JANSON X, GAUDICHET A, HIRSCH A, BIGNON J. Asbestos retention in human respiratory tissues : comparative measurements in lung parenchyma and in patients pleura. In JC Wagner (Ed.) : *Biological Effects of Mineral fibers*. IARC Scientific Publications 1980 pp. 237-246
- SESKO AM, MOSSMAN BT. Sensitivity of hamster tracheal epithelial cells to asbestiform minerals modulated by serum and by transforming growth factor. *Cancer Res* 1989 **49** : 2743-2749
- SHAW G. An evaluation of molecular biological and cytogenetic testing for determination of human risk from exposure to chemicals present in contaminated sites. *Environ Carcin Ecotox Rev* 1995 **C13** : 75-103
- SINCOCK AM, DELHANTY JDA, CASEY G. A comparison of the cytogenetic response to asbestos and glass fibre in Chinese hamster and human cell lines - Demonstration of growth inhibition in primary human fibroblasts. *Mutat Res* 1982 **101** : 257-268
- SMITH DM, ORTIZ LW, ARCHULETA RF, JOHNSON NF. Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 731-754
- STALLARD N, WHITEHEAD A. An alternative approach to the analysis of animal carcinogenicity studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996 **23** : 244-248
- STANTON F, LAYARD M, TEGERIS A, MILLER E, MAY M, KENT E. Tumorigenicity of fibrous glass : Pleural response in the rat in relation to fiber dimension. *J Natl Cancer Inst* 1977 **58** : 587-603
- STANTON MF, LAYARD M, TEGERIS A, MILLER E, MAY M, MORGAN E, SMITH A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst* 1981 **67** : 965-975
- STRÜBEL G, FRAIJ B, RÖDELSPERGER K, WOITOWITZ HJ. Letter to the Editor. *Am J Ind Med* 1986 **10** : 101-102
- TANAKA I, OYABU T, ISHIMATSU S, HORI H, HIGASHI T, YAMATO H. Pulmonary deposition and clearance of glass fiber in rat lungs after long-term inhalation. *Environ Health Perspect* 1994 **102** (Suppl 5) : 215-216
- VAUGHAN GL, TRENTLY SA. The toxicity of silicon carbide whiskers, a review. *J Environ Sci Health* 1996 **31** : 2033-2054
- VU V, BARRETT JC, ROYCROFT J, SCHUMAN L, DANKOVIC D, BARON P, MARTONEN T, PEPELKO W, LAI D. Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity testing of respirable fibrous particles. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996 **24** : 202-212
- VU VT, DEARFIELD KL. Biological effects of fibrous materials in experimental studies and related regulatory aspects. Effects of fibers in experimental studies. In : *Fiber Toxicology*. Academic. Press Inc 1993, pp. 449-492
- WAGNER JC, BERRY G, TIMBRELL V. Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br J Cancer* 1973 **28** : 173-185

WAGNER JC, BERRY GB, HILL RJ, MUNDAY DE, SKIDMORE JW. Animal experiments with MMM(V)F - effects of inhalation and intrapleural inoculation in rats. WHO/IARC Conference. World Health Organization 1984 2 : 209-233

WARHEIT DB, GAVETT SH, YUEN IS, HARTSKY MA. Comparisons of in vitro cytotoxicity results with in vivo pulmonary effects following inhalation exposures to a variety of mineral dusts : how well do they compare ? In JMG Davis, MC Jaurand (Eds.) : *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres*. NATO ASI Series, Vol H85, Springer-Verlag, Berlin 1994, pp. 325-336

WARHEIT DB, HARTSKY MA, BUTTERICK CJ, FRAME SR. Pulmonary toxicity studies with man-made organic fibres : preparation and comparisons of size-separated para-aramid with chrysotile asbestos fibres. In H Thomas, R Hess, F Wachter (Eds.) : *Toxicology of industrial Compounds*. Taylor and Francis, London 1995, pp. 119-130

WARHEIT DB, HARTSKY MA, FRAME SR. Pulmonary effects in rats inhaling size-separated chrysotile asbestos fibres or p-aramid fibrils : differences in cellular proliferative responses. *Toxicol Lett* 1996a 88 : 287-292

WARHEIT DB, HARTSKY MA, FRAME SR, BUTTERICK CJ. Comparison of pulmonary effects in rats exposed to size-separated preparations of para-aramid or chrysotile asbestos fibers after 2-week inhalation exposures. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds.) : *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibres*. NATO ASI Series, Vol H85, Springer-Verlag, Berlin 1994, pp : 285-298

WARHEIT DB, HARTSKY MA, McHUGH TA, KELLAR KA. Biopersistence of inhaled organic and inorganic fibers in the lung of rat. *Environ Health Perspect* 1994 102 (Suppl 5) : 151-157

WARHEIT DB, OVERBY LH, GEORGE G, BRODY AR. Pulmonary macrophages are attracted to inhaled particles through complement activation. *Exp Lung Res* 1998 14 : 51-66

WARHEIT DB, SNAJDR SI, HARTSKY MA, FRAME SR. Pulmonary responses to inhaled para-aramid fibrils in hamsters : evidence of biodegradability in the lungs of a second rodent species. *Inhal Toxicol* 1996b 110 : 1-6

YAMATO H, HORI H, TANAKA I, HIGASHI T, MORIMOTO Y, KIDO M. Retention and clearance of inhaled ceramic fibres in rat lungs and development of a dissolution model. *Occup Env Med* 1994 51 : 275-280

YAMATO H, TANAKA I, HIGASHI T, KIDO M. Clearance of inhaled ceramic fibers from rat lungs. *Environ Health Perspect* 1994 102 (Suppl 5) : 169-171

YAMATO H, TANAKA I, HIGASHI T, KIDO M. Determinant factor for clearance of ceramic fibres from rat lung. *Br J Ind Med* 1992 49 : 182-185

YEGLES M, JANSON X, DONG HY, RENIER A, JAURAND MC. 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* 1995 16 : 2751-2758

Yu CP, DING YJ, OBERDORSTER G, MAST RM, MAXIM LD, UTELL MJ. Retention modeling of refractory ceramic fibers (RCF) in humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997 25 : 18-25

Annexes

Échelle de gradation des anomalies pathologiques

Pathologie		Grade	Description
Changement cellulaire	Normal	1	Pas de lésion détectée
	Minimal	2	Quelques macrophages dans la lumière des bronchioles terminales et les alvéoles
	Faible	3	Présence d'un épithélium cuboïdal bordant les alvéoles proximaux. Pas de collagène mais des fibres de réticuline peuvent être présentes dans l'interstitium, à la jonction bronchiolo-alvéolaire. Les macrophages sont bien évidents ; des cellules mononucléées peuvent être présentes dans l'interstitium.
Fibrose	Minimale	4	Dépôt de collagène minimum à la jonction bronchiolo-alvéolaire ; bronchiolisation augmentée ; débris mucoïdes associés évoquant un aspect glandulaire
	Faible	5	Lésions décrites dans le grade 4 étendues par des liens interlobulaires
	Modérée	6	Consolidation précoce ; diminution du parenchyme
	Sévère	7	Fibrose marquée et consolidation
	Sévère	8	Obstruction complète de la plupart des voies aériennes

Cette échelle a été établie selon les recommandations présentées à la conférence WHO « Biologic effects of man-made mineral fibers » (McConnell *et al.* 1984)

Réactions inflammatoires et fibres

La pathogénicité des fibres, de manière générale et plus particulièrement dans le cadre de leur potentiel fibrosant et de la cancérogenèse pleuro-broncho-pulmonaire, a été reliée à des effets cellulaires directs des fibres et à des effets indirects tels que ceux résultant d'une réaction inflammatoire aux fibres (Brody 1993 ; Weitzman & Graceffa 1984 ; Zalma *et al.* 1988). Ces derniers sont l'objet de cette annexe.

Introduction

Les réactions inflammatoires, depuis la plus haute Antiquité, sont connues pour s'exprimer par une symptomatologie comportant douleur, rougeur, chaleur, œdème et, souvent, insuffisance fonctionnelle de l'organe enflammé

(Russo-Marie *et al.* 1998). Il est clair, actuellement, que les éléments de cette symptomatologie sont souvent si faiblement exprimés qu'ils peuvent passer cliniquement inaperçus, et ce, d'autant qu'ils se développent dans un organe profond tel que le tractus broncho-pulmonaire. L'installation d'une réaction inflammatoire associe deux processus : l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux capillaires et la transmigration des leucocytes du sang vers les tissus, sièges de l'inflammation. Ces deux réponses sont déclenchées par les médiateurs moléculaires, dits de l'inflammation, eux-mêmes induits par des stimulus, le plus souvent d'origine exogène, tels que des fibres de substitution à l'amiante, objet de cette analyse.

Le processus inflammatoire déclenché par des stimulus pathogènes est bénéfique dans la grande majorité des cas. Ce processus, en effet, par l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'œdème qui en découle, conduit à la dilution locale des stimulus pathogènes ; l'ensemble, œdème et stimulus, est secondairement drainé par le système lymphatique (Gerrity 1995). Parallèlement à l'exsudation liquidienne à partir du sang, on observe une transmigration des leucocytes et notamment des cellules phagocytaires. Pour atteindre ce résultat, les leucocytes du sang circulant adhèrent, dans un premier temps, à l'endothélium des capillaires veineux, puis le traversent (diapédèse) et gagnent enfin, par un déplacement bien orienté (chimiotactisme), l'agresseur pathogène. Les cellules phagocytaires (monocytes, macrophages et granulocytes) englobent ensuite les particules, dégradent et solubilisent celles qui sont sensibles à leurs systèmes enzymatiques et transportent les particules non dégradables ou les produits de dégradation dans des zones d'élimination telles que le tube digestif et les voies aériennes (Brain *et al.* 1994 ; Okabe *et al.* 1997). Kane (1991) a montré que le blocage de la clairance lymphatique rend très inflammatoires et cancérogènes des fibres courtes normalement inoffensives lors de leur injection intrapéritonéale chez la souris. Cette donnée souligne le fait, bien établi par ailleurs, que dans certaines conditions une réaction inflammatoire peut devenir nocive quand elle persiste ou se manifeste de manière inappropriée. Dans ces situations, il a donc été suggéré que la réaction inflammatoire déclenchée par les fibres ne se limitait pas à leur épuration mais induisait fibrose, mésothéliome et cancer broncho-pulmonaire (Brody 1993 ; Weitzman & Graceffa 1984 ; Zalma *et al.* 1988). L'inflammation chronique, en effet, a été incriminée dans de nombreux processus pathogènes tels que les fibroses induites par des particules (silice) ou des fibres d'amiante (Craighead & Mossman 1982) et dans les cancers qui se développent au cours de maladies telles que les colites ulcéreuses (Deuroede *et al.* 1971), les shistosomiasis (Kantor *et al.* 1988) et les cholécystites chroniques (Diehl 1983). De plus, les cellules phagocytaires, qui sont toujours présentes dans les foyers inflammatoires, ont des effets génotoxiques sur les cellules de mammifères et sur les bactéries (Jaurand 1991). Des particules peu solubles, mises en contact avec de l'épithélium pulmonaire de rat, qu'elles soient toxiques (silice) ou non (noir de charbon), induisent une réaction inflammatoire (nombre élevé de leucocytes dans le lavage broncho-alvéolaire). Le degré d'inflammation est

corrélé au nombre de mutations observées sur le gène HPRT* des cellules épithéliales (Born 1994 ; Driscoll *et al.* 1994 ; Driscoll *et al.* 1995).

Il a donc été suggéré que la réaction inflammatoire est cruciale dans la séquence des événements qui, de l'interaction initiale des fibres inhalées avec les cellules épithéliales et les macrophages, conduit au développement de la fibrose (Gauldie *et al.* 1993) et du cancer (Dungworth *et al.* 1994).

Les questions posées ici sont au nombre de deux. La première, dont la réponse est clairement oui, concerne la capacité des fibres à induire une réaction inflammatoire broncho-pulmonaire et pleurale. Deuxièmement, la réaction inflammatoire, induite par les fibres, est-elle uniquement bénéfique ou peut-elle devenir nocive ? Cette seconde question est importante si on accepte l'hypothèse que les fibres qui n'induisent pas une réaction inflammatoire importante et/ou une fibrose par agression chronique, ne seront pas responsables du développement de cancer (Born & Driscoll 1996). La réponse à la première question a été donnée par les résultats d'expériences faites sur des animaux traités par différentes fibres, dans des conditions variées, et chez lesquels la réponse inflammatoire a été quantifiée.

Développement expérimental d'une réaction inflammatoire

Chez l'animal, après inhalation de MMMF, une réaction inflammatoire pulmonaire est observée (Lehnert *et al.* 1985 ; Oberdoerster *et al.* 1983). L'inhalation, 6 heures par jour pendant 5 jours, conduit à l'accumulation de nombreuses cellules inflammatoires (neutrophiles, éosinophiles et mastocytes) dans la cavité pleurale (Miller *et al.* 1991). L'inhalation de fibres de type silicium carbide whiskers (type 1 et Z) durant 13 semaines induit chez le rat une infiltration du tissu pulmonaire par des cellules inflammatoires (Lapin *et al.* 1991). Après 12 mois d'inhalation, la réaction inflammatoire est très forte, de type 4 de Wagner (Davis *et al.* 1996). Une réaction inflammatoire modérée et éphémère des poumons est observée après exposition à de la wollastonite (123-83,5 f/ml) ou à des fibres de para-aramide (613-1340 f/ml) (Warheit 1993).

Les whiskers en carbure de silicium induisent, après administration intratrachéale, une inflammation pulmonaire chronique (Vaughan *et al.* 1993). L'insufflation intratrachéale de microfibrilles de verre (JM100) induit des modifications locales importantes telles que adhérences, nodules, réactions inflammatoires aiguës et chroniques, hyperplasies et dysplasies (Fraire *et al.* 1994). Ces modifications ont été suivies dans certaines expériences par un cancer du poumon ou un mésothéliome (Mohr *et al.* 1984 ; Fraire *et al.* 1994), alors que, dans d'autres, il n'a pas été observé de mésothéliome (Pott *et al.* 1987). Il est difficile de savoir si ces complications sont dues à une insuffisance

* Hypoxanthine-guanine phosphoryl transférase

d'élimination des fibres par la réaction inflammatoire ou à la persistance du processus inflammatoire.

L'administration intrapleurale de RCF-1 induit chez le rat et le hamster une réaction inflammatoire (Rutten *et al.* 1994).

La cavité péritonéale de souris a aussi été utilisée pour analyser le potentiel inflammatoire des fibres (Donaldson *et al.* 1989). Des souris C57 B16 reçoivent 0,5 ml contenant $8,2 \times 10^7$ fibres (en grande majorité plus longues que 8-10 μm). Quatre jours après, le liquide péritonéal est analysé. Les résultats montrent que la réaction inflammatoire, estimée sur le nombre de phagocytes (granulocytes et macrophages), est similaire pour les différentes fibres étudiées (MMVF 10, 11, 21, 22, code 100/475, code 104/E, RCF 1, RCF 2 et silicium carbide A et T). Seuls RCF 4 (fibres courtes) et RCF 3 ont été moins inflammatoires (Donaldson & Miller 1994).

Il est donc clairement établi que les fibres intériorisées chez un animal induisent une inflammation incluant une activation des macrophages alvéolaires qui sont les principales cellules inflammatoires responsables de l'élimination des fibres ayant atteint les alvéoles pulmonaires (Camner 1980 ; Brain 1985). Les macrophages éliminent les fibres non seulement par phagocytose mais aussi en les dissolvant (Brain *et al.* 1994 ; Johnson 1994 ; Luoto *et al.* 1994 ; Luoto *et al.* 1995). Les macrophages et les autres cellules phagocytaires, une fois stimulés, développent cependant d'autres activités que celles d'éboueur. Ils produisent et libèrent dans leur environnement, d'une part, des molécules tueuses et dégradatives et, d'autre part, des cytokines et des facteurs de croissance. Nombre de ces derniers, en plus de leurs effets sur les cellules environnantes, amplifient les réponses tueuses et dégradatives des cellules phagocytaires. Cette notion a conduit à analyser *in vitro* les réponses des cellules phagocytaires aux fibres pour apprécier leur potentiel fonctionnel.

Production *ex vivo* et *in vitro* de molécules inflammatoires

L'analyse de la réaction inflammatoire *in vitro* a été évidemment indirecte. Elle a reposé, d'une part, sur la mesure de la capacité des fibres à faire produire par des éléments du milieu extracellulaire (sérum par exemple) et par divers types cellulaires des molécules capables d'attirer les cellules phagocytaires et de les stimuler ; elle a, d'autre part, porté sur l'analyse des effets stimulants directs des fibres sur les cellules inflammatoires, en présence et en l'absence de molécules pouvant moduler ces effets.

Sachant que les fibres d'asbeste activent le complément, et qu'elles seraient, par ce mécanisme, responsables *in vivo* de fibrose pulmonaire (Wilson *et al.* 1977 ; Saint-Rémy & Cole 1980 ; Yano *et al.* 1984), et, d'autre part, que certaines fibres de verre induisent une fibrose pulmonaire chez l'animal (Wright & Kushner 1977 ; Johnson & Wagner 1980), la capacité des fibres à activer le complément a été analysée. En fait, les fibres de verre et les fibres de

wollastonite induisent, au contact du sérum, la production de facteurs chimiotactiques à partir de l'activation du complément (Warheit *et al.* 1988). Quand les fibres de verre sont enrobées d'agents organiques, leur effet sur le complément est moindre et reste dépendant de la dose (de 75 à 1 250 µg/ml). La génération de facteurs chimiotactiques (C5a) sur les neutrophiles s'accompagne de celle de facteurs stimulant la production de formes réactives de l'oxygène par ces cellules (Governa *et al.* 1992.). Il est connu que les protéines du système du complément sont présentes normalement, non seulement dans le sérum, mais aussi dans le liquide bronchoalvéolaire (Robertson *et al.* 1976 ; Kolb *et al.* 1981). L'activité chimiotactique induite par les fibres a été mise en évidence non seulement *in vitro* mais aussi *in vivo* dans les poumons de rat (Warheit *et al.* 1988). Ainsi, par ce mécanisme, les fibres peuvent attirer les cellules phagocytaires et seraient responsables de la formation de granulomes (Saint-Rémy & Cole 1980). Les fibres de céramiques (RCF) et les fibres de verre induisent une libération, par les macrophages alvéolaires de rat, de prostaglandines, de leucotriène B4 (LTB4), d'enzymes granulaires (β -glucuronidase) (Forget *et al.* 1986) et de cytokines (TNF- α) (Ljungman *et al.* 1994 ; Leikauf *et al.* 1995).

Les chimiokines sont des facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles et les monocytes-macrophages. Un certain nombre de particules (α -quartz) et de fibres d'amiante (crocidolite) induisent au niveau pulmonaire une synthèse cellulaire de chimiokines (Driscoll *et al.* 1993, 1996) ; cela n'a pas été le cas avec la laine de verre MMVF-10 (Driscoll *et al.* 1996), qui n'induit qu'une faible inflammation pulmonaire chez le rat après inhalation (Hesterberg *et al.* 1993). La production de cytokines par les cellules épithéliales, bien que discutée (Kelley 1990), semble exister. Par la production et la libération de *monocyte chemotactic polypeptide-1* (MCP-1), les cellules épithéliales déclencheraient l'arrivée et le maintien de cellules inflammatoires dans les poumons (Paine *et al.* 1993). La libération de MCP-1 se ferait au pôle apical (alvéolaire) des cellules (Paine *et al.* 1994). Le TNF- α proviendrait des pneumocytes de type II (Arias-Diaz *et al.* 1994). Ces cellules contiennent aussi du TGF- β , puissant facteur chimiotactique des monocytes et inducteur de cytokines (Khalil *et al.* 1991 ; Leho & Keski-Oja 1992 ; Border & Noble 1994), et du TGF- α (Madtes *et al.* 1994).

En conclusion, il semble bien établi que les fibres sont capables d'induire la production de facteurs qui attirent les cellules phagocytaires à l'endroit où elles se trouvent, endroit qui sera le siège du développement de la réaction inflammatoire.

La réaction inflammatoire peut devenir nocive par la production excessive de facteurs de croissance (ou, plus largement, de cytokines) qui induiraient, de manière paracrine ou à distance, une prolifération cellulaire inappropriée (Brody 1993). Les cytokines peuvent être générées sous l'action des fibres par des cellules du poumon, et surtout par les cellules phagocytaires (macrophages principalement mais aussi polynucléaires neutrophiles). Les cytokines, IL-1 et

TNF- α (Miller *et al.* 1989), et les facteurs de croissance (Brody 1993) résultent d'une stimulation directe des phagocytes par des fibres. La majorité des fibres (amiante, MMVF21 et 22, céramiques, carbure de silicium, whiskers...) induisent la production de TNF- α par les macrophages alvéolaires (Ljungman 1994 ; Leikauf *et al.* 1995). La synthèse du TNF- α induite par MMVF21 et des fibres whisker en silicium carbide est plus importante que celle résultant des MMVF22 (Ljungman 1994). Ces effets sont similaires à ceux obtenus avec du crocidolite de dimension (longueur et épaisseur) équivalente (longue et fine) et sont moindres que ceux obtenus avec de la silice (Leikauf *et al.* 1995). In vitro, des MMMF (10 $\mu\text{g/ml}$) induisent la production de TNF- α et d'IL-1 par les macrophages pulmonaires et pleuraux de souris (Miller *et al.* 1994). L'induction par RCF-1 est persistante alors que celle par les fibres de verre est éphémère. Les macrophages pleuraux synthétisent les cytokines en plus grande quantité que les macrophages pulmonaires. Les cellules phagocytaires et les molécules pro-inflammatoires qui s'accumulent aux endroits où les fibres se sont déposées produisent des facteurs de croissance actifs sur les cellules épithéliales et mésenchymateuses (Brody 1993). Le PDGF (*platelet-derived growth factor*), notamment, est un facteur de croissance important associé à des lésions chroniques et aux cancers induits par des fibres (Antoniades 1992 ; Gerwin *et al.* 1987).

La production de cytokines et de facteurs de croissance par des macrophages alvéolaires, des cellules épithéliales pulmonaires et aussi par les cellules endothéliales, en réponse à l'amiante (Driscoll *et al.* 1993 ; Bonner *et al.* 1993 ; Li *et al.* 1993 ; Perkins *et al.* 1993 ; Rosenthal *et al.* 1994 ; Simeonova & Luster 1996), semble être largement en rapport avec la capacité des fibres à produire des formes réactives de l'oxygène (Jansen *et al.* 1995 ; Simeonova & Luster 1995, 1996 ; Simeonova *et al.* 1997).

Les fibres de céramiques (RCF 1 à 4), les laines de verre (MMVF10 et 11), une laine de roche (MMVF21) et une laine de laitier (MMVF22) stimulent toutes, in vitro, de manière dose-dépendante entre 25 et 500 $\mu\text{g/ml}$, la production de formes réactives de l'oxygène par les macrophages alvéolaires de rat (Luoto *et al.* 1997). Les oxydants générés, au cours d'une inflammation par les cellules phagocytaires stimulées par des fibres (MMVF-1 par exemple) (Leanderson & Tagesson 1992 ; Roney & Holian 1989) pourraient être impliqués dans la cancérogenèse et d'autres maladies pulmonaires (Leanderson *et al.* 1989 ; Garcia *et al.* 1989 ; Weitzman 1990 ; Kamp *et al.* 1992 ; Vallyathan *et al.* 1992). Cette implication pourrait être due à la capacité des formes réactives de l'oxygène d'induire la synthèse de cytokines et de facteurs de croissance et aussi à leurs effets toxiques directs sur les cellules et les molécules. Les formes réactives de l'oxygène, radicaux hydroxyles inclus, sont des médiateurs importants de la toxicité pulmonaire de l'amiante (Weitzman & Graceffa 1984 ; Zalma *et al.* 1988 ; Ghio *et al.* 1992). Les macrophages alvéolaires de rat incubés avec des MMVF produisent des quantités de formes réactives de l'oxygène qui dépendent de la nature des fibres et surtout de leur éventuelle

opsonisation (Nyberg & Klokars 1990 ; Hill *et al.* 1994 ; Donaldson *et al.* 1995). Ainsi, MMVF21 et RCF 1, qui ont une grande affinité pour les immunoglobulines, stimulent fortement quand elles sont opsonisées et faiblement quand elles ne le sont pas, la production de formes réactives de l'oxygène par les macrophages alvéolaires (Donaldson *et al.* 1995). Les microfibrilles de verre (code 100/475) et whiskers en silicium carbure sont peu actives et peu opsonisables (Mossman & Sesko 1990 ; Donaldson *et al.* 1995).

De nombreuses fibres induisent la production de formes réactives de l'oxygène par les neutrophiles de manière dose-dépendante entre 25 et 500 pg/ml. Les laines de laitier, MMVF22, sont plus stimulantes que MMVF21 > MMVF10 > MMVF11. RCF 1 et 3 ont été plus stimulants que RCF 2, lui-même plus que RCF 4, et entre MMVF22 et 21 (Luoto *et al.* 1997). MMVF21 (comme le crocidolite) à la concentration de 0,4 et 0,8/10ml, en présence de H₂O₂ pour sensibiliser la réaction (Howden & Faux 1996a), augmente chez les bactéries (*Salmonella typhimurium*, TA104) et les cellules en culture (*rat lung fibroblast* ou RFL-6) la fluorescence de l'ADN. Les auteurs rattachent cette fluorescence à la liaison de lipides peroxydés à l'ADN et suggèrent que ceci constitue un mécanisme de carcinogénicité. RCF-1 (comme le chrysotile) à la concentration de 0,4 mg/ml n'induit pas de fluorescence de l'ADN dans les mêmes conditions. Howden et Faux (1996a) attribuent cette différence à la forte quantité de fer ferreux contenue dans MMVF21 et à sa capacité de peroxydation lipidique en présence de H₂O₂. Ainsi, la carcinogénicité des formes réactives de l'oxygène produites par les phagocytes serait potentialisée par celle des fibres à haute teneur en fer.

Dans le même esprit, les mêmes auteurs (Howden & Faux 1996b) montrent que le glutathion réduit (GSH), puissant protecteur des cellules contre les peroxydations lipidiques, inhibe la production de 8-OHdésoxyguanosine (marqueur lésionnel de l'ADN) par *Salmonella typhimurium* (ou par ADN isolé) mis en présence de MMVF21 (ou de crocidolite) et d'H₂O₂.

Les formes réactives de l'oxygène produites par des fibres ou par les phagocytes stimulés par des fibres pourraient être cancérogènes par une activation de proto-oncogènes (Jansen *et al.* 1994), cet effet des formes réactives de l'oxygène étant un mécanisme général connu de la cancérogenèse (Kehrer *et al.* 1988 ; Toyokuni 1996).

La fibrose pulmonaire ou alvéolite fibrosante est caractérisée par la fibrose et l'inflammation des interstitiums pulmonaires, avec pour conséquence finale la destruction de l'architecture alvéolaire (Kasper *et al.* 1996). Le déclenchement de ce processus est lié à des lésions épithéliales et/ou endothéliales. Les fibres pourraient être responsables de telles lésions par de nombreux mécanismes liés à une inflammation tels que la production de cytokines, la génération de formes réactives de l'oxygène et la libération d'enzymes protéolytiques.

Le rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la pathogénie des fibroses pulmonaires est largement reconnu (Gauldie *et al.* 1993 ; Piguet *et al.* 1993 ;

Zhang *et al.* 1993). Les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales participent à ce processus en libérant dans le milieu extracellulaire des cytokines [TNF- α , MCP-1, TGFA, TGFN, PDGF, GM-CSF et autres interleukines et facteurs de croissance (Gauldie *et al.* 1993)]. Il a été démontré que des macrophages alvéolaires exposés, *in vivo* ou *in vitro*, à des fibres (MMMMF) libéraient des cytokines telles que IL-1a, IL-1b, TNF- α et PDGF, et des prostaglandines (Elias *et al.* 1990). Ces médiateurs entraînent à leur tour la libération de nouvelles cytokines par d'autres cellules pulmonaires, et cette cascade de médiateurs peut participer aux modifications pleurales induites par diverses MMMF (Miller *et al.* 1991). De plus, les fibres de céramiques (RCF) et les fibres de verre induisent une libération, par les macrophages alvéolaires de rat, de prostaglandines, de leucotriène B4 (LTB4) et d'enzymes granulaires (β -glucuronidase et protéases) (Forget *et al.* 1986 ; Leikauf *et al.* 1995).

La fibronectine, en promouvant la migration et la prolifération des fibroblastes et en orientant les dépôts de collagène, a été considérée comme un acteur important des processus fibro-prolifératifs. Or les macrophages participent à une production localisée de fibronectine, en réponse à des toxiques pulmonaires (Postlethwaite *et al.* 1981 ; Driscoll *et al.* 1990). L'inhalation de RCF-1, qui induit chez les murins une inflammation pulmonaire et pleurale et une fibrose, entraîne une production accrue de fibronectine par les macrophages pulmonaires (alvéolaires et pleuraux) des rats. La production basale de fibronectine est plus importante dans l'espace pleural que dans les voies aériennes des poumons (Gelzleichter *et al.* 1996).

Au total, il apparaît clairement que toutes les fibres sont capables d'induire, *in vitro* et *in vivo*, la production de molécules ayant un potentiel délétère.

Réactions inflammatoires nocives

Des résultats expérimentaux obtenus sur les tissus du poumon et sur les séreuses d'animaux de laboratoire ont fait suggérer que l'inflammation asbestosique, la prolifération fibreuse et les cancers étaient liés (Kane & McDonald 1993 ; Mossman 1993). Il a été montré que la réaction inflammatoire induite par inhalation de RCF-1, chez le rat et le hamster, était suivie de l'installation d'une fibrose pulmonaire et d'une prolifération des cellules mésothéliales pleurales (Rutten *et al.* 1994 ; Everitt *et al.* 1994). La réaction inflammatoire reconnue à la périphérie de fibres biopersistantes représenterait une agression chronique qui pourrait conduire à la rupture de mécanismes de contrôle de certains proto-oncogènes impliqués dans la croissance cellulaire (Kane & McDonald 1993 ; Antoniadis 1992 ; Gerwin *et al.* 1987). Ces lésions ressemblent à celles induites par des fibres d'ériionite que l'on sait être capables d'induire un mésothéliome (Hill *et al.* 1990 ; Wagner *et al.* 1985).

Adamson *et al.* (1994) ont montré qu'une inflammation aiguë du parenchyme pulmonaire pouvait conduire à une prolifération mésothéliale de la plèvre viscérale. Cet effet n'est pas associé à un déplacement des fibres qui auraient

gagné la plèvre, mais à une stimulation des macrophages du poumon (Adamson *et al.* 1993). Cet effet nocif de l'inflammation pourrait être sous-tendu par la production de cytokines et de formes réactives de l'oxygène par des macrophages et polynucléaires stimulés par MMVF, par exemple (Roney & Holian 1981 ; Leanderson & Tagesson 1992).

Au total, toutes les fibres, quand elles ont pénétré dans un organisme animal, induisent une réaction inflammatoire. Cette réaction est bénéfique, dans la grande majorité des cas, car elle permet à l'animal de se débarrasser des fibres. In vitro et in vivo chez l'animal (dans certains modèles expérimentaux), les fibres sont cependant, capables d'induire une production cellulaire de molécules ayant un potentiel fibrosant et cancérogène. L'extrapolation à l'homme de ces données semble prématurée.

RÉFÉRENCES

ADAMSON IYR, BOKOWSKA J, BOWDEN JH. Mesothelial cell proliferation after instillation of long or short asbestos fibers into mouse lung. *Am J Pathol* 1993 **142** : 1209-1216

ADAMSON IYR, BOKOWSKA J, BOWDEN JH. Mesothelial cell proliferation : a non specific response to lung injury associated with fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 **10** : 253-258

ANTONIADES HN. Linking cellular injury to gene expression and human proliferative disorders. Examples with the PDGF genes. *Mol Cell* 1992 **6** : 175-181

ARIAS-DIAZ J, VARA E, GARCIA C, BALIBREA JL. Tumor necrosis factor alpha-induced inhibition of phosphatidylcholine synthesis by human type II pneumocytes is partially mediated by prostaglandins. *J Clin Invest* 1994 **94** : 244-250

BONNER J, GOODELL AL, COIN PG, BRODY AR. Chrysotile asbestos upregulates gene expression and production of α -receptors for platelet derived growth factor (PDGF-AA) on rat lung fibroblasts. *J Clin Invest* 1993 **92** : 425-430

BORDER WA, NOBLE NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994 **331** : 1286-1292

BORM PJA. Biological markers and occupational lung disease : mineral dust induced disorders. *Exp Lung Res* 1994 **20** : 457-470

BORM PJA, DRISCOLL K. Particles, inflammation and respiratory tract carcinogenesis. *Toxicol Lett* 1996 **88** : 109-113

BRAIN JD, GODLESKI J, KREYLING W. In vivo evaluation of chemical persistence of nonfibrous inorganic particles. *Environ Health Perspect* 1994 **102** : 119-125

BRAIN JD. Macrophages in the respiratory tract. In AP Fishman (Ed) : *Handbook of physiology*. Section 3 : *Respiratory System*. Am Physiol Soc Bethesda MD, 1985, vol. 1, pp. 474-471

BRODY AR. Asbestos-induced lung disease. *Environ Health Perspect* 1993 **100** : 21-30

- CAMNER P. Alveolar clearance. *Europ J Resp Dis* 1980 **61** (Suppl. 107) : 5974
- CRAIGHEAD JE, MOSSMAN BT. The pathogenesis of asbestos-associated diseases. *N Engl J Med* 1982 **306** : 1446-1455
- DAVIS JMG, BROWN DM, CULLEN RT, DONALDSON K, JONES AD, MILLER BG, McINTOSH C, SEARL A. A comparison of methods of determining and predicting the pathogenicity of mineral fibers. *Inhal Toxicol* 1996 **8** : 747-770
- DEUROEDE GJ, TAYLOR WF, SUAER WG, JACKMAN RJ, STICKIER GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971 **285** : 17-21
- DIEHL AK. Gallstone size and risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983 **250** : 2323-2328
- DONALDSON K, BROWN GM, BROWN DM, BOLTON RE, DAVIS JMG. The inflammation-generating potential of long and short fibre amosite asbestos samples. *Br J Ind Med* 1989 **46** : 271-276
- DONALDSON K, HILL IM, BESWICK PH. Superoxide anion release by alveolar macrophages exposed to respirable industrial fibres : modifying effect of fibre opsonisation. *Exp Toxicol Pathol* 1995 **47** : 229-231
- DONALDSON K, MILLER BG. A comparison of alveolar macrophage cytotoxicity and ability to cause inflammation in the mouse peritoneal cavity for a range of different fiber types of equal fiber number. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds) : *Cellular and molecular effects of mineral and synthetic dusts and fibers*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1994, pp. 255-261
- DRISCOLL KE, CARTER JM, HOWARD BW, HASSENBEIN DG, PEPELKO W, OBERDORSTER G. Pulmonary response of rats to subchronic inhalation of carbon black. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 **151** : A569
- DRISCOLL KE, CARTER JM, HOWARD BW, HASSENBEIN DG. Mutagenesis in rat lung epithelial cells after in vivo silica exposure or ex vivo exposure to inflammatory cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 **149** : A553
- DRISCOLL KE, HASSENBEIN DG, CARTER J, POYNTER J, ASQUITH TN, GRANT RA, VAITTEN J, PURDON MP, TAKIGIKU R. Macrophage inflammatory proteins 1 and 2 : expression by rat alveolar macrophages, fibroblasts and epithelial cells and in rat lung after mineral dust exposure. *Am J Respir Cell Biol* 1993 **8** : 311-319
- DRISCOLL KE, HOWARD BW, CARTER JM, ASQUITH T, JOHNSTON C, DETILLEUX P, KUNKEL SL, ISFORT RJ. α -quartz-induced chemokine expression by rat lung epithelial cells. Effects of in vivo and in vitro particle exposure. *Am J Pathol* 1996 **149** : 1627-1637
- DRISCOLL KE, MAURER JK, LINDENSCHMIDT RC. Respiratory tract responses to dust : relationship between dust burden lung injury, alveolar macrophage fibronectin release and the development of pulmonary fibrosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990 **106** : 88-101
- DUNGWORTH DL, MOHR U, HEINRICH U, ERNST H, KITTEL B. Pathologic effects of inhaled particles in rat lungs : associations between inflammatory and neoplastic processes. Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract. U Mohr (Ed). ILSI Press, Washington, 1994, pp. 75-98
- ELIAS JA, FREUNDLICH B, KEM JA, ROSENBLUM J. Cytokine networks in the regulation of inflammatory fibrosis in the lung. *Chest* 1990 **97** : 1439-1445

EVERITT JL, BERMUDEZ E, MANGUM JB, WONG B, MOSS OR, JANZEN D, RUTTEN AAAJL. Pleural lesions in syrian golden hamsters and Fisher-344 rats following intrapleural instillation of man-made ceramic and glass fibers. *Toxicol Pathol* 1994 **22** : 229-236

FORGET G, LACROIX MJ, BROWN RC, EVANS PH, SIROIS P. Response perfused alveolar macrophages to glass fibers : effect of exposure duration and fiber length. *Environ Res* 1986 **39** : 124-135

FRAIRE AE, GREENBERG SD, SPJUT HJ, ROGGLI VL, DODSON RF, CARTWRIGHT J, WILLIAMS G, BAKER S. Effect of fibrous glass on rat pleural mesothelium. Histologic observation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 **150** : 521-527

GARCIA JGN, DODSON RF, CALLAHAN KS. Effect of environmental particulates on cultured human and bovine endothelium. Cellular injury via an oxidant-dependant pathway. *Lab Invest* 1989 **61** : 53-61

GAULDIE J, JORDANA M, COX G. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Thorax* 1993 **48** : 931-935

GELZLEICHTER TR, MANGUM JB, BENNUDEZ E, WONG BA, MOSS OR, EVERITT JL. Pulmonary and pleural leukocytes from F344 rats produce elevated levels of fibronectin following inhalation of refractory ceramic fibers. *Exp Toxicol Pathol* 1996 **48** : 487-489

GERRITY TR. Regional deposition of gases and particles in the lung : implications for mixtures. *Toxicology* 1995 **105** : 327-334

GERWIN BI, LECHNER JF, REDDEL RR, ROBERTS AB, ROBBINS KC, GABRIELSON EW, HARRIS CC. Comparison of production of transforming growth factors and platelet-derived growth factor by normal human mesothelial cells and mesothelioma cells lines. *Cancer Res* 1987 **47** : 6180-6184

GHIO AJ, ZHANG J, PIANTADOSI CA. Generation of hydroxyl radical by crocidolite asbestos is proportional to surface $[Fe^{3+}]$. *Arch Biochem Biophys* 1992 **298** : 646-650

GOODGLICK LA, KANE AB. The role of reactive oxygen metabolites in crocidolite asbestos toxicity to macrophages. *Cancer Res* 1986 **46** : 5558-5566

GOVERNA M, VALENTINO M, VISONA I, MARCHISEPPE I, LO MARTIRE N. Activation of the alternative complement pathway and generation of stimulating factors for granulocytes by glass fibers. *Cell Biol Toxicol* 1988 **4** : 187-197

HESTERBERG TW, MILLER WC, MCCONNELL EE, CHEVALIER J, HADLEY JG, BERNSTEIN DM, THEVENAZ P, ANDERSON R. Chronic inhalation toxicity of size separated glass fibers in Fisher 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1993 **20** : 454-476

HILL IM, BESWICK PH, DONALDSON K. Enhancement of the macrophage oxidative burst by immunoglobulin coating of respirable fibers : fiber-specific differences between asbestos and man-made fibers. *Exp Lung Res* 1996 **22** : 133-148

HILL RJ, EDWARDS RE, CARTHEW P. Early changes in the pleural mesothelium following intrapleural inoculation of the mineral fibre erionite and subsequent development of mesotheliomas. *Int J Exp Pathol* 1990 **71** : 105-118

HOWDEN PJ, FAUX SP. Fibre-induced lipid peroxidation leads to DNA adduct formation in *Salmonella Typhimurium* TA 104 and rat lung fibroblasts. *Carcinogenesis* 1996(a) **17** : 413-419

HOWDEN PJ, FAUX SP. Glutathione modulates the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in isolated DNA and mutagenicity in *Salmonella Typhimurium* TA 100 induced by mineral fibres. *Carcinogenesis* 1996(b) 17 : 2275-2277

JANSSEN YMW, BARCHOSKY A, TREADWELL M, DRISCOLL KE, MOSSMAN B. Asbestos induces nuclear factor kB (NF-kB) DNA-binding activity and NF-kB-dependent gene expression in tracheal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 92 : 8458-8462

JANSSEN YMW, HEINTZ NH, MARSH JP, BORM PJA, MOSSMAN BT. Induction of c-fos and c-jun proto-oncogenes in target cells of the lung and pleura by carcinogenic fibers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 11 : 522-530

JOURAND MC. Mechanisms of fibre genotoxicity. In RC Brown, JA Hoskins, NF Johnson (Eds) : *Mechanisms in fibre carcinogenesis*. Plenum Press, New York, 1991, pp. 287-306

JOHNSON HF, WAGNER JC. A study by electron microscopy of effects of chrysotile and man-made fibers on rat lungs. In JC Wagner (Ed) : *Biological effects of mineral fibers*. IARC, Lyon, 1980, pp. 293-304

JOHNSON NF. Phagosomal pH and glass fiber dissolution in cultured nasal epithelial cells and alveolar macrophages : a preliminary study. *Environ Health Perspect* 1994 102 (Suppl. 5) : 97-102

KAMP DW, GRACEFFA P, PRYOR WA, WEITZMAN SA. The role of free radicals in asbestos-induced diseases. *Free Rad Biol Med* 1992 12 : 293-315

KANE AB, McDONALD JL. Mechanisms of mesothelial cell injury, proliferation and neoplasia induced by asbestos fibers. In DB Warheit (Ed) : *Fiber Toxicology*. Academic Press, San Diego, CA, 1993, pp. 323-347

KANE AB. Fiber dimensions and mesothelioma : a reappraisal of the Stanton hypothesis. In RC Brown, JA Hoskins, NF Johnson (Eds) : *Mechanisms in fibre carcinogenesis*. Plenum Press, New York, 1991, pp. 131-141

KANTOR AF, HARTGE P, HOOVER RN, FRAUMENI JF. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988 48 : 3853-3860

KASPER M, HAROSKE G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis. *Histol Histopathol* 1996 11 : 463-483

KEHRER JP, MOSSMAN BT, SEVANI A, TRUSH MA, SMITH MT. Free radical mechanisms in chemical pathogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988 95 : 349-362

KELLEY J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990 141 : 765-788

KHALIL N, O'CONNOR RN, UNRUCH HW, WARREN PW, FANDERS HC, KEMP A, BEREZNAV OM, GREENDBERG AH. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991 5 : 155-162

KOLB WP, KOLB LM, WETSEL RA, ROGERS WR, SHAW JO. Quantitation and stability of the fifth component of complement (C5) in bronchoalveolar lavage fluids obtained from non human primates. *Am Rev Respir Dis* 1981 123 : 226-231

- LAIHO M, KESKI-OJA J. Transforming growth factors-beta as regulators of cellular growth and phenotype. *Crit Rev Oncog* 1992 **31** : 1-26
- LAPIN CA, GRAIG DK, VALERLOM G, MCCANDLESS JB, BOGOROCH RA. Subchronic inhalation study in rats exposed to silicon carbide whiskers. *Fundam Appl Toxicol* 1991 **16** : 128-146
- LEANDERSON P, SODERKVIST P, TAGESSON C. Hydroxyl radical mediated DNA base modification by man-made mineral fibres. *Br J Ind Med* 1989 **46** : 435-438
- LEANDERSON P, TAGESSON C. Hydrogen peroxide release and hydroxyl radical formation in mixtures containing mineral fibres and human neutrophils. *Br J Ind Med* 1992 **49** : 745-749
- LEHNERT BE, VALDEZ YE, BOMALASKI SH. Lung and pleural cell response to the intrapulmonary deposition of particles in the rat. *J Toxicol Environ Health* 1985 **16** : 823-839
- LEIKAUF GD, FINK SP, MILLER ML, LOCKEY JE, DRISCOLL KE. Refractory ceramic fibers activate alveolar macrophage eicosanoid and cytokine release. *J Appl Physiol* 1995 **78** : 164-171
- LJUNGMAN AG, LINDAHL M, TAGESSON C. Asbestos fibers and man made mineral fibers : induction and release of tumor necrosis- α from rat alveolar macrophages. *Occup Environ Med* 1994 **51** : 777-783
- LI XY, LAMB D, DONALDSON K. The production of TNF alpha and IL-1 like activity by broncho-alveolar leucocytes after intratracheal instillation of crocidolite asbestos. *Int J Exp Pathol* 1993 **74** : 403-409
- LUOTO K, HOLOPAINEN M, KANGAS J, KALLIOKOSKI P, SAVOLAINEN K. The effect of fiber length on the dissolution by macrophages of rockwool and glasswool fibers. *Environ Res* 1995 **70** : 51-61
- LUOTO K, HOLOPAINEN M, KARPINEN M, PERANDER M, SAVOLAINEN K. Dissolution of man-made vitreous fibres in rat alveolar macrophages culture and Gamble saline solution. Influence of different media and chemical composition of fibres. *Environ Health Perspect* 1994 **102** : 103-107
- LUOTO K, HOLOPAINEN M, SARATAHO M, SAVOLAINEN K. Comparison of cytotoxicity of man made vitreous fibres. *Am Occup Hyg* 1997 **41** : 37-50
- MADTES DK, BUSBY K, STRADJORD TP, CLARK JG. Expression of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor is increased following bleomycin-induced lung injury in the rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 **11** : 540-551
- MILLER K, HUDSPITH BN, MEREDITH C. Rat pleural cell populations effects of inhalation on cytokine in RNA expression and population characteristics. In RC Brown, JA Hoskins, NF Johnson (Eds) : *Mechanisms in fibre carcinogenesis*. Phenium Press, New York, 1991, pp. 367-376
- MILLER K, HUDSPITH BN, MEREDITH C. The effect of on the kinetics of cytokine expression in murine lung populations. Role in fibre-induced disease. In JMG Davis, MC Jaurand (Eds) : *Cellular and molecular effects of mineral and synthetic dusts and fibres*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1994

- MILLER K, LAWRENCE F, RILEY RA. Consequences of inhalation on lung and pleural cavity cells. In BT Mossman, RO Begin (Eds) : *Effect of mineral dusts on cells*. NATO ASI-Series 30, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1989, pp. 321-328
- MOHR U, POTT F, VONNAHME FJ. Morphological aspects of mesotheliomas after intratracheal instillations of fibrous dusts in syrian golden hamsters. *Exp Pathol* 1984 **26** : 179-183
- MOSSMAN BT, SESKO AM. In vitro assay to predict the pathogenicity of mineral fibers. *Toxicology* 1990 **60** : 53-61
- MOSSMAN BT. Mechanisms of asbestos carcinogenesis and toxicity. The amphibole hypothesis revisited. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 673-676
- NYBERG P, KLOCKARS M. Measurement of reactive oxygen metabolites produced by human monocyte-derived macrophages exposed to mineral dusts. *J Exp Pathol* 1990 **71** : 537-544
- OVERDOERSTER G, FERIN J, MARCELLO NL, MELNHOLD SH. Effects of intra-bronchially instilled amosite of lavagable lung and pleural cells. *Environ Health Perspect* 1983 **51** : 41-48
- OKABE K, KRISHNAMURTHY GG, VALLARINO JA, SKORNIK WA, HATCH VC, KATLER MR, TSUDA A, GODLESKI JJ. Deposition efficiency of inhaled fibers in the hamster lung. *Inhal Toxicol* 1997 **9** : 85-98
- PAINÉ R 3rd, CHRISTENSEN P, TOEWS GB, SIMON RM. Regulation of alveolar epithelial II-cell ICAM-1 expression by cell shape and cell-cell interactions. *Am J Physiol* 1994 **266** : L476-L484
- PAINÉ R 3rd, ROLFE MW, STANDIFORD TJ, BURDICK MD, ROLLINS BJ, STRIETER RM. MCP-1 expression by rat type II alveolar epithelial cells in primary culture. *J Immunol* 1993 **150** : 4561-4570
- PERKINS RC, SCHEULE RK, HAMILTON R, GOMES G, FREIDMAN G, HOLIAN A. Human alveolar macrophage cytokine release in response to in vitro and in vivo asbestos exposure. *Exp Lung Res* 1993 **19** : 53-63
- PIGUET PF, RIBAUX C, KARPUZ V, GRAU GE, KAPANCI Y. Expression and localization of tumor necrosis-alpha and its mRNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1993 **143** : 651-655
- POSTLETHWAITE AE, KESKI-OJA J, BALLAN G. Induction of fibroblast chemotaxis by fibronectin : localization of the chemotactic region to 140,000 molecular weight non-gelatin binding fragment. *J Exp Med* 1981 **153** : 494-499
- POTT F, ZIEM U, REIFFER FJ, HUTH F, ERNST H, MOHR U. Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 1987 **32** : 129-152
- ROBERSTON J, CALDWELL JR, CASTLE JR, WALDMAN RM. Evidence for the presence of components of the alternative (properdin) pathway of complement activation in respiratory secretions. *J Immunol* 1976 **117** : 900-903
- RONEY PL, HOLIAN A. Possible mechanism of chrysotile asbestos stimulated superoxide production in guinea pig macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989 **100** : 132-144

- ROSENTHAL GJ, GERMOLEE DR, BLAZKA ME, CORSINI E, SIMEONOVA P, POLLOCK P, KONG LY, KWON J, LUSTER MT. Asbestos-stimulated IL-8 production from human lung epithelial cells. *J Immunol* 1994 153 : 32-37
- RUSO-MARIE F, PELTIER A, POLLA B. *L'Inflammation*. John Libbey Eurotext, Paris, 1998, 560 p.
- RUTTEN AAJJL, BERMUDEZ E, MANGUM JB, WONG BA, MOSS OR, EVERITT JL. Mesothelial cell proliferation induced by intrapleural instillation of man-made fibers in rats and hamsters. *Fundam Appl Toxicol* 1994 23 : 107-116
- SAINT-RÉMY JMR, COLE P. Interactions of chrysotile asbestos with the complement system. *Immunology* 1980 41 : 431-437
- SIMEONOVA PP, LUSTER ML. Asbestos induction of nuclear transcription factors and IL-8 gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996 15 : 787-789
- SIMEONOVA PP, LUSTER ML. Iron and reactive oxygen species in the asbestos-induced tumor necrosis- α response from alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995 12 : 676-683
- SIMEONOVA PP, TORIUMI W, KOMMINENI C, ERKAN M, MUNSON AE, ROM WN, LUSTER ML. Molecular regulation of IL-6 activation by asbestos in lung epithelial cells. Role of reactive oxygen species. *J Immunol* 1997 159 : 3921-3928
- TOYOKUNI S. Iron-induced carcinogenesis : the rôle of redox regulation. *Free Rad Biol Med* 1996 20 : 553-566
- VALLYATHAN V, MEGA JF, XLANGLIN S, DALAL NS. Enhanced generation of free radicals from phagocytes induced by mineral dusts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992 6 : 404-413
- VAUGHAN GL, TRENTLY SA, WILSON RB. Pulmonary response, in vivo, to silicon carbide whiskers. *Environ Res* 1993 63 : 191-201
- WAGNER JC, SKIDMORE JH, HILL RJ, GRIFFITHS DM. Erionite exposure and mesotheliomas in rats. *Br J Cancer* 1985 51 : 727-730
- WARHEIT DB, OVERBY LH, GEORGE G, BRODY AR. Pulmonary macrophages are attracted to inhaled particles through complement activation. *Exp Lung Res* 1988 14 : 51-66
- WARHEIT DB. Assessment of pulmonary toxicity following short-term exposure to inhaled fibrous materials. In DB Warheit (Ed) : *Fibre Toxicology*. Academic Press, New York, 1993, pp. 207-228
- WEITZMAN SA, GRACEFFA P. Asbestos catalyses hydroxyl and superoxide radical release from hydrogen peroxide. *Arch Biochem Biophys* 1984 228 : 373-376
- WEITZMAN AS. Inflammation and cancer. Role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 1990 76 : 655-663
- WILSON MR, GAUMER HR, SALVAGGIO JE. Activation of the alternative complement pathway and generation of chemotactic factors by asbestos. *J Allergy Clin Immunol* 1997 60 : 218-22
- WRIGHT G, KUSCHNER M. The influence of varying lengths of glass and asbestos fibers on tissue response in pigs. In WH Walton (Ed) : *Inhaled particles (V)*. Pergamon Press, Oxford, 1977, pp. 455-474

YANO E, TAKEUCHI A, YUKIYAMO Y, BROWN CR. Chemotactic factor generation by asbestos. Fibre type differences and the effects of leaching. *Br J Exp Pathol* 1984 **65** : 223-229

ZALMA R, BONNEAUD L, JAURAND MC, GUIGNARD J, PEZERAT H. Formation of oxyradicals by oxygen reduction arising from the surface of asbestos. *Can J Chem* 1988 **65** : 2338-2345

ZHANG Y, LEE TC, GUILLEMIN B, YU M-C. Enhanced IL-10 and tumor necrosis factor- α release and messenger-RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. *J Immunol* 1993 **150** : 4188-4196

Synthèse

Introduction	398
I – Propriétés physicochimiques	398
II – Métrologie/Expositions	402
III – Effets de l'exposition aux fibres de substitution à l'amianté sur la santé de l'homme	406
1 – Cancers	406
Risques observés dans les études publiées	407
Cancérogénicité des fibres de substitution : le point de vue de l'épidémiologie	410
2 – Maladies respiratoires chroniques non malignes	411
Études de morbidité radiologique	411
Fibroses pulmonaires	411
Anomalies pleurales	413
Maladies respiratoires chroniques non spécifiques	414
Données biométrologiques	417
3 – Affections dermatologiques	418
4 – Autres causes de décès	419
IV – Études expérimentales	420
Méthodes expérimentales	420
Principaux résultats des expériences in vivo	423
Principaux résultats concernant la génotoxicité	425
V – Recommandations	426
Addendum	429

Introduction

Un certain nombre de maladies fibrosantes ou cancéreuses sont induites par l'exposition de l'homme ou de l'animal à des fibres d'amiante. Les mécanismes par lesquels les fibres induisent ces maladies ne sont pas complètement élucidés. Les résultats de nombreux travaux font penser que la structure « fibre » de l'amiante est un élément pathogénique important, au même titre que certaines de ses caractéristiques chimiques. **En conséquence, toute nouvelle fibre proposée comme substitut à l'amiante ou pour tout autre usage doit être soupçonnée, a priori, d'être pathogène en raison de sa structure, ce qui n'empêche pas d'analyser les possibles conséquences de ses caractéristiques physicochimiques.** La reconnaissance de cette pathogénicité chez l'homme est difficile, car une caractéristique des maladies induites par les fibres (bien établie dans le cas de l'amiante) est la longue période de latence qui précède leur apparition (pour certaines d'entre elles au moins). Aussi, pour renforcer ou atténuer les soupçons portés sur les fibres dans le cadre de leur danger pour la santé de l'homme, il a semblé utile de comparer les caractéristiques physicochimiques et les effets expérimentaux des fibres (anciennes ou nouvelles) utilisées en remplacement de l'amiante aux fibres d'amiante.

Par référence à ce qui avait été observé avec les fibres d'amiante, le risque de fibrose pulmonaire, de cancer du poumon et de la pleurésie a été particulièrement exploré. Cette approche est restrictive, en ce sens qu'elle ne concerne, a priori, que les pathologies respiratoires. On verra que les dermatoses dues aux fibres affectent une forte proportion des ouvriers en contact avec ces matériaux. On peut suggérer qu'il serait souhaitable de ne pas limiter les études au système respiratoire, surtout en raison du développement de fibres vitreuses solubles en milieu biologique. En effet, les produits solubilisés peuvent, le cas échéant, atteindre d'autres organes.

I – Propriétés physicochimiques

Le remplacement de l'amiante est un problème complexe, faisant appel à des solutions diversifiées, élaborées en fonction des besoins techniques [résistance aux hautes températures (> 800 °C), bon pouvoir isolant thermique, électrique et phonique et bonne résistance aux agents chimiques acides et alcalins] et éventuellement des contraintes réglementaires.

Dans ce rapport, nous nous limiterons aux connaissances actuelles sur les matériaux de type fibreux fréquemment utilisés en substituts de l'amiante. Il

faut toutefois rappeler que le remplacement de l'amiante ne se limite pas à des produits de nature fibreuse.

Les fibres en cause sont de nature physicochimique variée – il y en a beaucoup plus que de variétés d'amiante –, et leur comportement aérodynamique est différent. De plus, leur devenir complexe nécessite de s'intéresser à des effets qui ne sont plus directement en rapport avec la nature fibrillaire de ces matériaux, mais aussi avec la nature particulaire des produits provenant de leur cassure.

Les fibres-substituts que l'on peut utiliser sont des fibres d'origine naturelle ou artificielle et de nature minérale ou organique. Compte tenu de la multiplicité des fibres-substituts, nous nous limiterons dans ce rapport :

- aux fibres minérales artificielles (FMA) qui englobent les laines de verre, les laines de laitier et laines de roche, les filaments continus de verre, les fibres spéciales ou microfibres et les fibres céramiques réfractaires,
- parmi les fibres minérales naturelles, à la wollastonite,
- parmi les fibres organiques synthétiques, aux fibres d'aramide,
- parmi les fibres organiques naturelles, à la cellulose.

Nous ne traiterons pas des fibres de carbone, des fibres d'acier ni des polyvinyl-alcools.

Il convient de noter que ces matériaux restent des formes manufacturées et que l'origine naturelle d'un substitut n'empêche pas la présence, dans la structure du produit commercialisé, de composés chimiques servant à faciliter sa production ou à optimiser son utilisation. On trouvera, en particulier, la présence d'agents liants et anti-poussières stabilisant les laines d'isolation, ou d'additifs limitant le caractère inflammable de la cellulose.

La nature chimique de ces fibres est résumée dans le tableau I.

Parmi les caractéristiques physicochimiques conditionnant la toxicité potentielle des fibres envisagées ici, nous insisterons particulièrement sur leurs dimensions, leur hydrosolubilité et leur réactivité de surface.

- Leurs dimensions vont en effet conditionner leur capacité à être inhalées. Ces dimensions sont influencées par le procédé de fabrication ; le produit manufacturé est caractérisé, non seulement par la longueur et le diamètre moyen des fibres qui le composent, mais aussi par la distribution des tailles de ces fibres. C'est l'ensemble des caractéristiques dimensionnelles des fibres libérées dans l'aérosol qui vont influencer sur la quantité de fibres susceptibles de pénétrer dans l'arbre bronchique, puis d'atteindre le poumon profond (alvéole) ; nous renvoyons le lecteur au chapitre Physiopathologie expérimentale pour la discussion sur la préparation des échantillons utilisés en expérimentation animale.

- La réactivité de surface, liée aux constituants et au caractère cristallin, entre autres, va intervenir dans :
 - la capacité à adsorber d'autres contaminants (hydrocarbures polycycliques aromatiques...) et à favoriser leur transport et dépôt dans les poumons,

Tableau I Composition chimique des principales fibres minérales et organiques citées

Constituants chimiques (en %)	Fibres minérales artificielles					
	Verre filament continu	Laine de roche	Laine de laitier	Laine de verre	Microfibre de verre	Fibre céramique
Silice vitreuse	52-70	41-48	40-44	5-70	57-63	47-53
Alumine	12-16	10-17	10-12	3-4	3-5	35-50
Oxyde de calcium	16-25	10-25	20-40	5-13	5-6	< 0,1
Oxyde de magnésium	0-5	6-20	4-14	0-5	2-3	< 0,1
Oxyde de sodium	0-2	1-3,5	0-1	13-18	14-16	< 0,5
Oxyde de potassium	0-2	0,5-2	0,3-2	0-2,5	0-1	< 0,5
Oxyde de fer	0-0,8	2-11	0-2	0-1	0-0,1	
Oxyde de bore	5-10	0	0	3-12	5-6	0
Oxyde de titane	0-1,5	0	0	0-0,5	0-0,1	0,02-2
Oxyde de zirconium						0,1-17

Formule du motif de base	Fibres organiques	
	Aramide	Cellulose

- l'interaction avec des molécules biologiques (protéines, ADN, lipides, hydrates de carbone),

- la possibilité de générer des entités radicalaires.

- La corrosion des verres par des solutions aqueuses peut se dérouler selon différentes voies : dissolution sélective ; dissolution totale de verre continuellement exposé à la corrosion ; réaction avec la solution pouvant amener la nucléation et la croissance de phases solides.

La corrosion des verres est sous la dépendance de leur composition, exprimée en constituants « modificateurs » (sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca) ...) et « formateurs » (silicium (Si), bore (B)...) du « réseau vitreux ». Certains éléments, comme l'aluminium (Al), peuvent jouer les deux rôles selon leur concentration.

Les tests « in vitro » de solubilité en milieu biologique simulé peuvent être effectués selon de nombreux protocoles. Il y a fondamentalement deux catégories d'essais : statiques et dynamiques, les seconds étant aujourd'hui les plus employés. Les essais dynamiques consistent à faire circuler, à débit fixé, une solution physiologique au travers d'un volume de fibres comprimées entre

deux disques perforés. Sauf pour les très faibles débits, on s'affranchit alors des inconvénients des systèmes fermés. Par contre, il est plus difficile de reproduire les essais, car la texture de l'agrégat de fibres doit strictement rester la même d'un essai à l'autre.

A pH proche de la neutralité et pour des compositions de fibres les plus courantes, les laines de laitier et de verre sont en général solubilisées plus rapidement que les laines de roches ; la conclusion serait différente à pH 4,5 qui est censé représenter le pH du phagolysosome dans lequel une partie des fibres longues partiellement phagocytées peut se trouver.

Il faut bien prendre en compte que la similitude entre le milieu dans lequel baignent les fibres et celui des sécrétions des voies aériennes s'arrête au pH. Les constituants biologiques : protéines, lipides (surfactant), hydrates de carbone, sont remarquablement absents des milieux habituellement utilisés pour réaliser ces essais de solubilité in vitro acellulaire. **Même si les conclusions de certaines études montrent des relations intéressantes entre solubilité in vitro et toxicité expérimentale, la prédiction du caractère éventuellement toxique d'un échantillon de fibre ne peut se faire uniquement sur la base de ces tests,** mais les données sur la solubilité doivent être prises en compte dans un ensemble de résultats plus complet.

Le nombre d'études des mécanismes d'évolution « in vivo » des fibres vitreuses inhalées est aujourd'hui trop faible pour que l'on puisse dégager des conclusions générales sur la signification des études « in vitro ». On peut envisager de corréliser la durabilité « in vitro » avec la composition chimique des verres, celle-ci étant représentée par un coefficient à valeur de « **prédicteur de solubilité** ». Aucun coefficient de ce type ne peut être proposé pour les fibres organiques. Plusieurs types de classement ont été proposés à partir de la composition chimique des fibres minérales artificielles.

• Les autorités allemandes utilisent, pour l'appréciation de la biodégradabilité des fibres vitreuses, et celle de leur caractère carcinogène, un coefficient prédictif empirique basé sur la composition des verres, exprimée en pourcentages pondéraux :

$$K_i = CaO + MgO + Na_2O + K_2O + B_2O_3 + BaO - 2 (Al_2O_3)$$

Le lien entre « solubilité » exprimée par le K_i et cancérogénicité n'a été suggéré que dans une seule série d'expériences qui a mis en évidence une relation linéaire (en coordonnées semi-logarithmiques) entre le K_i et le nombre de fibres nécessaires pour provoquer l'apparition de 25 % de tumeurs (TD_{25}) chez le rat, après une injection intrapéritonéale.

Des reproches justifiés ont été faits au concept de K_i :

- Il est surprenant que les concentrations utilisées soient pondérales et non molaires, car les mécanismes de dissolution mettent en jeu les atomes et leurs liaisons.
- La liste des constituants possibles, par exemple dans des laines de roche ou dans certaines fibres spéciales, est incomplète.

- La pondération des concentrations par un facteur unitaire (2 pour Al_2O_3) ne présente que l'avantage de la simplicité, mais n'a aucune base scientifique étayée.
- La corrélation entre K_i et « solubilité » paraît avoir été obtenue en utilisant des données expérimentales ne correspondant qu'à un petit nombre de verres.
- Des raisons d'ordre théorique peuvent conduire à préférer un indice « chimico-structural », l'abondance des oxygènes non pontants (Non Bridging Oxygen ou NBO), ou un indice thermochimique, supposé représentatif de la solubilité du verre, l'énergie libre d'hydratation.

L'importance relative des NBO reflète l'importance des coupures du réseau Si-O-Si et par conséquent la dégradabilité du matériau vitreux. L'utilisation d'un coefficient K_{NB} (défini comme la somme des constituants modificateurs, c'est-à-dire les alcalins et les alcalino-terreux, exprimés sous forme de pourcentages pondéraux d'oxydes) fait implicitement référence aux oxygènes non pontants. Mais c'est la solubilisation de la « couche résiduelle » formée pendant l'étape d'extraction des constituants les plus mobiles qui contrôle la disparition de certaines fibres, ce que l'indice K_{NB} ne peut prévoir.

En conclusion, il n'existe pas, à notre connaissance, de prédicteur généralisé de la solubilité des verres assez simple et suffisamment fiable pour être appliqué sans ambiguïté. La raison majeure réside en la complexité du mécanisme de dissolution dont la connaissance ne peut se laisser réduire à un simple indice déduit de la composition chimique globale et cela, quels que soient les composants du verre silicaté considérés.

II – Métrologie/Expositions

La méthodologie utilisée pour mesurer les concentrations en fibres de substitution de l'amianté dans l'air est largement inspirée de celle utilisée pour l'amianté.

- La méthode analytique pour déterminer la concentration en fibres dans l'air est la méthode du filtre à membrane examiné en microscopie optique à contraste de phase (MOCP) ; elle est uniquement basée sur un critère morphologique – on ne comptabilise comme fibres que les structures ayant une longueur supérieure à $5\ \mu m$, un diamètre inférieur à $3\ \mu m$ et un rapport longueur sur diamètre supérieur à 3 – et n'est pas spécifique. Les fibres les plus fines et les plus courtes ne sont donc pas prises en compte lors des comptages en MOCP.

D'autres méthodes d'analyse plus spécifiques existent, qui utilisent la microscopie optique en lumière polarisée, la microscopie électronique à balayage,

couplée avec un spectromètre de rayons X à dispersion d'énergie ou la microscopie électronique à transmission couplée avec un spectromètre de rayons X à dispersion d'énergie ; cette dernière méthode, la plus sensible, permet de prendre en considération l'ensemble de la distribution granulométrique d'un prélèvement.

C'est la MOCP qu'utilise la méthode de référence adoptée en 1985 en Europe pour la mesure de la concentration des fibres synthétiques en milieu professionnel (méthode WHO). Les concentrations sont rapportées, soit sous forme de valeurs instantanées (concentration en fibres mesurée sur la durée du prélèvement), soit sous forme de valeur moyenne pondérée sur le temps (la pondération se fait alors par rapport à une journée de travail de 8 heures).

- Au niveau de la production, les premiers prélèvements d'air avec comptage de fibres s'adressant spécifiquement à des fibres vitreuses synthétiques datent des années 1970-75. On admet aujourd'hui que les concentrations en fibres dans l'air ont été relativement stables depuis l'introduction des techniques de production moderne dans les années 1960, et que les mesures peuvent être considérées comme représentatives pour l'ensemble de la phase technologique tardive (actuelle).

En l'absence de données concernant les concentrations en fibres dans l'air des usines de production de fibres vitreuses synthétiques pour la période s'étalant du début de la production au début des années 1970, plusieurs types d'approche ont été développés se basant, soit sur des extrapolations prenant en compte les facteurs susceptibles de modifier ces concentrations, soit sur les résultats de mesures réalisées lors de simulations des conditions de production ayant prévalu dans le passé.

En ce qui concerne les utilisateurs, la fraction du temps de travail passé en contact avec l'atmosphère « polluée » par des fibres minérales artificielles dépend du métier et du chantier ; le travail en espace confiné peut mener à des concentrations d'un ordre de grandeur plus élevées que dans l'industrie de la production.

Il y a très peu d'études abordant les problèmes du retrait, de la démolition ou de l'intervention sur des revêtements isolants en fibres minérales ; mais des niveaux d'exposition nettement plus élevés que ceux publiés dans la production ou la mise en œuvre de matériaux neufs peuvent être suspectés dans ce type d'opérations de maintenance et de retrait, qui peuvent représenter une fraction importante du temps de travail des ouvriers réalisant ce type de tâches. De même, peu de données existent sur le vieillissement, en particulier thermique, de ces matériaux.

Le tableau II présente un résumé des estimations des concentrations en fibres dans l'air au poste de travail.

Tableau II Concentrations en fibres dans l'air au poste de travail (fibres/ml)

Laines d'isolation	
Production	
Laine de verre	
• phase antérieure à 1960	< 0,1
• phase actuelle	idem
Laine de roche/laitier	
• phase antérieure à 1960	1-5
• phase actuelle	< 0,5
Utilisation	
Laine en vrac	≥ 1
Matelas de laine d'isolation	< 0,5
Produits rigides prêts à l'emploi	< 0,1
Retraits démolition, intervention	données insuffisantes
Fibres céramiques réfractaires	
Production	
• phase antérieure à 1960	1-10
• phase actuelle	< 1
Utilisation	
Matelas	≈ 1
Isolation de fours	≈ 1 (0,14-7)
Démolition et réfection d'isolations de fours	> 1 (1-23)

En prenant en compte l'ensemble des données actuellement disponibles, on peut raisonnablement estimer qu'une partie des utilisateurs de fibres minérales artificielles, c'est-à-dire les travailleurs effectuant des tâches d'intervention active sur des matériaux contenant des fibres de substitution (ces derniers sont par ailleurs exposés simultanément, ou l'ont été fréquemment dans le passé, à des fibres d'amiante), est actuellement soumise à des concentrations comparables à celles ayant prévalu dans l'industrie pendant les périodes de production anciennes et intermédiaires.

- Les données disponibles sur les niveaux de pollution par les fibres minérales artificielles encourus par la population générale sont fragmentaires et peu abondantes. Les valeurs maximales retrouvées [étude au microscope optique en lumière polarisée, après prélèvement de longue durée (8 jours), dans les années 1990] sont :

- à l'extérieur - fond général à Paris : 17×10^{-7} f/ml (0,002 f/l),

- à l'extérieur de bâtiments publics contenant des matériaux isolants à base de fibres vitreuses synthétiques : 15×10^{-6} f/ml (0,015 f/l),

– à l'intérieur de bâtiments publics contenant des matériaux isolants à base de fibres vitreuses synthétiques (flocage, panneaux...) : 62×10^{-4} f/ml (6,2 f/l).

Le tableau III présente les gammes de concentrations en fibres dans l'air, rencontrées dans des circonstances d'exposition typiques.

Tableau III Concentrations en fibres dans l'air dans des circonstances d'exposition typiques

Concentrations (f/ml)	Environnement/utilisation	Diamètre nominal des fibres produites ou utilisées (μm)	Fraction de fibres « S » dites de Stanton ($L > 8 \mu\text{m}$, $D \leq 1,5 \mu\text{m}$) dans l'air (%)
< 0,0001	— Environnement extérieur en zone rurale — Bâtiments avec isolation thermique non dégradée		
0,0001-0,001	— Environnement extérieur en zone urbaine — Bâtiments avec dalles de plafond ou systèmes de ventilation contenant des FMA		
0,001-0,01	— Filaments continus : production et utilisation — Fibre de verre épaisse : production et utilisation — Bâtiments avec dalles de plafond contenant des FMA légèrement endommagés, certains systèmes de ventilation	9-25 > 10	5-25 < 5
0,01-0,1	— Laine de verre : production et produits dérivés — Laine de roche : production et produits dérivés — Laine de roche/laitier : production et produits dérivés — Bâtiments avec des dalles de plafond contenant des FMA fortement endommagées	5-7 3-6 6-8	20-50 20-30
0,1-1,0	— Fibre de verre fine : production — Laine de roche : produits dérivés et utilisation — Laine de roche/laitier (USA) — Laine de verre : utilisation — Fibre céramique réfractaire : production et utilisation	± 3 3-6 6-8 3-7	30-40 30-40 ± 30
> 1,0	— Fibre de verre très fine : production et utilisation — Laine de verre ou de roche en vrac : utilisation, soufflage dans combles — Laine de verre ou de roche sans supprimeurs de poussières : production et utilisation — Fibre céramique réfractaire : produits dérivés et certaines utilisations	< 2 3-6 3-6	± 60

III – Effets de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante sur la santé de l'homme

1 – Cancers

Parmi les études prises en compte, les plus informatives ont été réalisées dans des cohortes de travailleurs du secteur de la production de fibres artificielles. En effet, ce n'est que dans ce contexte qu'il est possible de disposer de groupes de travailleurs qui n'ont été exposés qu'à un seul type de fibres et d'évaluer les niveaux d'exposition aux fibres de ces travailleurs. Il faut cependant noter que les niveaux d'exposition aux fibres dans l'industrie de production ont été assez faibles, par rapport à l'amiante et/ou aux niveaux observés chez les utilisateurs.

Les études sont du type cohorte ou cas-témoins au sein d'une cohorte. Certaines études cas-témoins ont été réalisées parallèlement à une étude de cohorte. Les deux principales études de cohorte (cohorte américaine et cohorte européenne) publiées incluent des sous-cohortes correspondant à des usines dont la production est différente (fibres fabriquées à partir de roche, de laitier ou de verre, fibres de verre en filament continu).

Très peu d'études concernent d'autres types de fibres que ceux évoqués ci-dessus. Une seule étude de cohorte portant sur les travailleurs exposés à la wollastonite est disponible. Concernant les fibres d'origine organique, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées aux travailleurs exposés à la cellulose. Mais seuls les divers agents chimiques présents dans cette industrie sont étudiés, la notion d'exposition aux fibres de cellulose n'est jamais envisagée et, a fortiori, aucune donnée d'exposition à ces fibres n'est disponible.

Dans les études portant sur des travailleurs impliqués dans l'utilisation de fibres artificielles, il n'est pas possible de connaître le type de fibre auquel ont été exposés ces travailleurs, pas plus qu'il n'est possible de différencier les expositions selon le type de fibres dans les études cas-témoins en population générale disponibles. Le terme « expositions mixtes » réfère dans la suite du texte à ces situations.

Deux questions complémentaires, mais distinctes, se posent concernant le risque de cancer associé à l'exposition aux fibres de substitution :

- **Observe-t-on un excès de risque dans les populations ayant fait l'objet des études épidémiologiques analysées, et si oui, cet excès peut-il être attribué à l'exposition aux fibres de substitution ?**

- **Dans le cas où il n'est pas possible de répondre clairement à cette question par l'affirmative, il faut se demander s'il est possible de rejeter**

avec confiance l'hypothèse que les fibres de substitution (ou certaines d'entre elles) sont cancérogènes ; en effet, le fait de ne pas observer un excès de risque associé à l'exposition ne peut suffire à écarter complètement l'existence d'un effet cancérogène, notamment pour des raisons de puissance, les études réalisées pouvant ne pas avoir la capacité de détecter un excès de risque si celui-ci est faible. En effet, les études publiées concernent des populations spécifiques, ayant été exposées dans des conditions particulières. On a notamment vu que les niveaux d'exposition dans l'industrie de la production des fibres, où ont été réalisées la quasi-totalité des études entreprises jusqu'à présent, sont estimés à des niveaux très faibles, si on les compare à ceux concernant l'exposition à l'amiante qui constitue ici une référence évidente. De plus, de nombreuses difficultés méthodologiques se présentent du fait d'un recul parfois insuffisant, et d'effectifs de sujets exposés qui sont très restreints pour certaines fibres. Les conclusions qui reposent sur les études actuellement publiées doivent donc être considérées dans ce contexte.

Risques observés dans les études publiées

La méthode utilisée pour discuter des risques observés dans les études prises en compte a consisté à rechercher une augmentation du risque de cancer parmi les sujets inclus dans les enquêtes et le cas échéant, à vérifier si le rôle de facteurs autres (statut socio-économique, facteurs individuels, autres expositions professionnelles) pouvait expliquer l'excès observé, et à rechercher l'association des risques avec les variables reflétant l'exposition aux fibres analysées.

Il faut rappeler les principales limites des études examinées : puissance limitée et parfois très faible, pour plusieurs raisons pouvant se cumuler (effectif restreint des cohortes, exposition aux fibres de substitution évaluée à des niveaux faibles ou très faibles, recul trop court du fait du temps de latence notamment pour l'étude du mésothéliome) ; hétérogénéité des cohortes étudiées en termes de conditions d'exposition et de contexte socioculturel (les grandes cohortes américaine et européenne sont en fait composées de nombreuses sous-cohortes, situées dans plusieurs pays, certaines en milieu urbain industrialisé et d'autres en milieu plutôt rural, d'effectif parfois restreint, correspondant à des usines dont la production est diversifiée et a pu changer au cours du temps et où les processus industriels sont variables d'une usine à l'autre et au cours du temps) ; absence ou disponibilité limitée de données individuelles concernant les facteurs de confusion personnels (tabagisme...) ; absence ou validité discutable de données concernant les expositions à des facteurs de confusion d'origine professionnelle ; absence de données météorologiques de niveau d'intensité d'exposition aux fibres pour les périodes effectivement prises en compte (carrière entière des sujets dans l'industrie de production des fibres). De plus, l'essentiel des études épidémiologiques disponibles concerne les fibres de laine de roche et de laitier ainsi que les fibres de laine de verre, et à un moindre degré les fibres de filaments continus de verre ; on ne dispose

que d'études épidémiologiques extrêmement ponctuelles, voire d'aucune étude, pour les autres types de fibre, ainsi que pour la population des « utilisateurs ».

Il faut particulièrement insister sur le problème de la puissance, qui se pose avec une particulière acuité dans le contexte des études épidémiologiques concernant les fibres de substitution. Parmi les localisations de cancer d'intérêt particulier, si la fréquence des cancers du poumon est habituellement suffisante pour avoir une puissance satisfaisante (sauf pour les cohortes d'effectif trop restreint), il n'en est pas de même pour le mésothéliome, tumeur rare à très long temps de latence. Pour ce qui concerne les cancers des voies aérodigestives supérieures, la situation est plus complexe, du fait d'importantes différences entre pays. Nous renvoyons le lecteur à la section du rapport consacrée aux aspects méthodologiques, où des ordres de grandeur sont fournis pour permettre d'évaluer la puissance d'une étude selon divers paramètres.

Globalement, pour aucun des types de fibre et aucune localisation de cancer, il n'a été possible de conclure de façon ferme : les résultats observés allant dans le sens d'une augmentation de risque attribuable à l'exposition aux fibres ne sont jamais suffisamment nets et cohérents ; les résultats « négatifs » ne pouvant être interprétés avec confiance comme une absence d'augmentation du risque du fait des limites des enquêtes réalisées. **Le degré d'incertitude concernant l'existence d'un excès de risque attribuable à l'exposition aux fibres de substitution n'est cependant pas le même pour toutes les situations examinées, et la synthèse présentée ci-après permet de le situer de façon relative.**

Enfin, bien que l'existence d'une augmentation du risque de cancer du poumon associé aux fibres de laine de roche et de laitier et de laine de verre ne puisse être affirmée avec certitude, on peut cependant exclure avec confiance des risques élevés pour des niveaux d'exposition de l'ordre de

Laine de roche et laine de laitier

Cancer du poumon

L'existence d'un risque accru est plausible. Il est toutefois difficile de conclure en raison essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier.

Mésothéliome

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier, et de limites sur le contrôle des facteurs de confusion personnels.

Autres localisations de cancer

Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque pour d'autres localisations de cancer.

Laine de verre (filaments continus exclus)

Cancer du poumon

L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre.

Mésothéliome

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre, et de limites sur le contrôle des facteurs de confusion personnels.

Autres localisations de cancer

Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque pour d'autres localisations de cancer.

Filaments continus

Cancer du poumon

Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque.

Mésothéliome

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance des études disponibles.

Autres localisations de cancer

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance des études disponibles.

Fibres céramiques réfractaires

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable quelle que soit la localisation de cancer, du fait de l'absence de résultats.

Autres fibres

Microfibres, wollastonite, para-aramide, cellulose

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, quelles que soient les fibres concernées, et quelle que soit la localisation de cancer, du fait de l'inexistence et/ou la rareté des études disponibles ou de leur manque de puissance.

Expositions mixtes

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, quelle que soit la localisation de cancer, du fait de la rareté et du manque de puissance des études disponibles pour les études de cohorte, et du fait de manque de spécificité de la prise en compte de l'exposition dans les études en population, les sujets exposés aux fibres de substitution ayant été également exposés à l'amiante, sans qu'il soit possible de distinguer les deux expositions.

grandeur de ceux qui ont été rapportés dans les études examinées dans ce rapport. L'examen des intervalles de confiance dans les publications analysées montre que la borne supérieure des risques relatifs observés ne dépasse habituellement pas les valeurs de 2 ou 3 dans les analyses qui portent sur des

effectifs importants, ce qui permet de considérer que des risques supérieurs à ces valeurs sont peu vraisemblables. **Concernant le mésothéliome**, il n'est pas possible de conclure de la même façon, car aux problèmes de puissance, s'ajoute celui du temps de latence particulièrement long pour ce type de tumeur, et le recul de la plupart des cohortes est insuffisant pour écarter avec confiance un risque, même relativement élevé.

Cancérogénicité des fibres de substitution : le point de vue de l'épidémiologie

De l'analyse des données épidémiologiques publiées, il ressort, pour les raisons qui ont été détaillées, des incertitudes majeures, et il n'a jamais été possible de conclure de façon ferme, bien qu'il existe des arguments en faveur d'un risque accru de cancer du poumon, essentiellement pour l'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier ainsi que, dans une moindre mesure, de laine de verre. Pour les autres types de fibres et les autres localisations de cancer, il faut considérer que l'existence d'un risque n'est pas évaluable dans l'état des données épidémiologiques disponibles.

Il faut cependant souligner fortement que les données disponibles ne peuvent permettre d'écarter l'existence d'un risque de cancer induit par l'exposition aux fibres de substitution. Il est important ici de se référer aux connaissances concernant l'amiante, les circonstances d'exposition étant comparables puisque ces fibres en sont des substituts. La différence majeure, sur le plan épidémiologique, est qu'il a été possible d'étudier des populations exposées à des niveaux beaucoup plus élevés à l'amiante qu'aux fibres de substitution. Ce n'est qu'à ces niveaux élevés, c'est-à-dire correspondant à des concentrations mesurées d'au moins 1 f/ml d'air, et souvent nettement plus pour les études les plus anciennes, que des risques associés à l'exposition à l'amiante ont été mis en évidence. Il a également été possible, dans ces circonstances, d'établir pour le risque de cancer du poumon et de mésothéliome l'existence de relations exposition-effet, les risques étant d'autant plus importants que l'exposition cumulée était élevée.

Pour ce qui concerne les fibres de substitution examinées ici, seules les études de cohorte dans l'industrie de la production sont actuellement contributives pour l'analyse des risques de cancer, car ce n'est que dans ce secteur qu'il a été possible jusqu'à présent d'identifier des populations exposées à ces fibres de façon spécifique, et d'estimer le niveau des expositions. Or, on l'a vu, ce niveau a toujours été très faible, comparativement à ce qui a existé pour l'amiante. **Sous l'hypothèse où ces fibres, ou certaines d'entre elles, seraient cancérogènes**, il est vraisemblable que le risque augmenterait avec le niveau d'exposition, et donc qu'aux niveaux peu élevés d'exposition observés dans l'industrie de production, les risques seraient faibles, c'est-à-dire difficiles à identifier et à quantifier. Ainsi, il n'a jamais été mis en

évidence d'augmentation significative de risque de cancer pour des expositions à l'amiante de niveaux comparables à ceux estimés pour les fibres de substitution, alors que la cancérogénicité de l'amiante est établie de façon indiscutable pour des niveaux élevés d'exposition. On n'est pas cependant, dans une situation qui peut être trop systématiquement comparée à celle concernant l'amiante, dans la mesure où on ne dispose pas de données épidémiologiques permettant de juger de l'existence d'un risque correspondant à des niveaux élevés d'exposition.

2 – Maladies respiratoires chroniques non malignes

Les fibres de substitution à l'amiante ont fait l'objet de nombreuses publications visant à objectiver d'éventuels effets respiratoires non malins, similaires à ceux ayant été rapportés après des expositions à l'amiante : fibrose pulmonaire, fibrose pleurale et affections respiratoires non spécifiques.

Les études conduites ont concerné des ouvriers du secteur de production des fibres minérales essentiellement et des utilisateurs de produits finis à base de fibres minérales.

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant l'effet de l'exposition aux fibres organiques de polyvinylalcool ou de para-aramide. Les données sont très rares pour les fibres de cellulose.

Études de morbidité radiologique

Ces études sont basées sur l'évaluation du pourcentage d'individus présentant des opacités radiologiques, par référence à la classification des radiographies de pneumoconioses du Bureau International du Travail (BIT). Cette classification permet l'interprétation des clichés par rapport à des clichés de référence, et notamment de décrire les anomalies parenchymateuses (témoins potentiels de fibrose pulmonaire) et pleurales (épaississements pleuraux diffus et plaques pleurales).

Fibroses pulmonaires

Problèmes méthodologiques

- Le paramètre servant à l'évaluation - la codification des petites opacités radiologiques - est en lui-même source d'une difficulté importante : l'utilisation des clichés standards telle que recommandée par le BIT révèle d'emblée une grande variabilité inter et intralecteur, d'autant plus importante que l'on est confronté à des anomalies de faible profusion (inférieures à la catégorie 1/1 du BIT).

- Les études réalisées manquent de précision concernant les éventuels facteurs de confusion : on constate en effet de façon évidente l'existence d'expositions à l'amiante au sein de certains groupes, en particulier chez les utilisateurs. Ceci est un facteur de confusion majeur pour l'interprétation des petites opacités irrégulières. De façon analogue, l'exposition à d'autres poussières (silice par exemple) a pu contribuer à une fraction des anomalies éventuellement constatées dans certaines études. D'autre part, le tabagisme, l'âge, l'emphysème peuvent être à l'origine de la présence de petites opacités irrégulières ; cette présence, en effet, n'est en rien pathognomonique d'une pneumoconiose, voire d'une pathologie interstitielle.
- L'absence de groupe témoin adapté ne permet pas l'interprétation des fréquences anormalement élevées d'anomalies radiologiques (supérieures à 10 %) rapportées dans quelques études.
- Les expositions cumulées des individus inclus dans ces études épidémiologiques radiographiques, essentiellement dans l'industrie de production, sont faibles (inférieures à 5 f/ml × années). A titre de référence, les expositions cumulées à l'amiante associées à un excès d'asbestose détectable radiologiquement sont de l'ordre de 25 f/ml × années, niveau qui n'est pas atteint chez la majorité des ouvriers de production des fibres de substitution à l'amiante.
- Aucune étude n'a été réalisée en tomодensitométrie (CT-scan). Cet examen apparaît cependant comme une méthode de choix dans le diagnostic des pneumoconioses, surtout au stade débutant, qu'il s'agisse de l'asbestose ou d'autres pneumoconioses.

Résultats

Les études par évaluation de la radiographie standard ne mettent pas en évidence de fibrose pulmonaire (pneumoconiose) associée à l'exposition aux fibres de laines minérales artificielles ou de fibres céramiques réfractaires dans les conditions rapportées d'expositions cumulées faibles.

Néanmoins, il importe de signaler que, sur l'ensemble des études, une seule cohorte (aux États-Unis) fournit des informations exploitables pour l'évaluation du risque de fibrose pulmonaire lié à l'exposition aux laines minérales. L'hypothèse d'un effet possible de l'exposition aux fibres de laine de verre, en particulier celles de faible diamètre, dans la survenue de petites opacités radiologiques, a été suggérée au cours d'une première étude, avec une relation exposition-effet chez les fumeurs, mais ces résultats n'ont pas été confirmés lors de la réévaluation effectuée 7 ans plus tard dans la même cohorte élargie à des individus ayant eu des durées d'exposition moindres. Cependant, cet élargissement des critères d'exposition peut avoir diminué la puissance de l'étude du fait de l'inclusion de sujets à exposition cumulée très faible.

Les études publiées concernant le rôle de l'exposition aux fibres de wollastonite ont été menées dans l'industrie extractive et ne permettent pas de conclure sur le risque de survenue de fibrose pulmonaire, car il existait une co-exposition à la silice cristalline.

Il n'existe aucune information permettant d'évaluer le risque de fibrose pulmonaire (pneumoconiose radiologique) associé à l'exposition aux filaments continus de verre, aux fibres de para-aramide ou de cellulose chez l'homme.

Anomalies pleurales

Problèmes méthodologiques

- Les outils radiologiques utilisés (radiographie standard de face seule, ou associée à des clichés en oblique, voire radiophotographie) peuvent conduire à des fréquences différentes d'anomalies détectées. La méthode employée pour la détection des épaissements pleuraux est en effet extrêmement importante : l'utilisation de clichés en oblique accroît la sensibilité de repérage des épaissements pleuraux par rapport à la seule utilisation du cliché standard de face, mais conduit à de nombreux faux positifs, en particulier du fait d'épaissements graisseux sans signification pathologique et sans rapport avec une quelconque exposition professionnelle à ces fibres ; aucune des études publiées ne comporte de confirmation tomodensitométrique. Il est admis actuellement que l'examen tomodensitométrique constitue la technique de référence permettant d'authentifier l'existence d'une fibrose pleurale et de la différencier d'autres causes d'épaissements pleuraux détectés sur les radiographies standards (graisse sous-pleurale notamment). En l'absence de confirmation tomodensitométrique, au minimum l'index de masse corporelle devrait être pris en considération.

- L'absence de groupe témoin ou le recours à un seul lecteur, dans certaines études.

- Certaines études ne permettent pas d'éliminer avec certitude une co-exposition antérieure ou actuelle amiante-fibres de substitution à l'amiante. Pourtant les conséquences d'une exposition à l'amiante, notamment à faible dose cumulée, vont être importantes lors de l'évaluation du risque de survenue de lésions pleurales. En effet, contrairement à la fibrose pulmonaire liée à l'amiante (asbestose), les plaques pleurales peuvent s'observer après des doses cumulées d'exposition à l'amiante nettement plus faibles (inférieures à 5 f/ml × années) ; on peut de ce fait s'attendre à un effet de la co-exposition possible à l'amiante plus marqué sur la survenue de lésions pleurales que sur la survenue d'anomalies interstitielles.

- Enfin, l'importance de la latence par rapport au début de l'exposition doit être rappelée : pour l'amiante, le développement de pathologies pleurales ne devient détectable qu'après un délai de 15 à 20 ans après le début de l'exposition. Si l'on suppose une pathogenèse de même type avec les fibres minérales artificielles, un résultat négatif ne sera interprétable que dans les groupes d'individus ayant atteint ce temps de latence ; or, dans certaines études, la durée de latence par rapport au début de l'exposition est insuffisante pour évaluer convenablement le risque de survenue de fibrose pleurale.

Résultats

Les études radiologiques publiées ne mettent pas en évidence de relation entre l'exposition aux fibres de laines de verre, roche et laitier et l'existence de lésions pleurales bénignes radiologiques.

Les études effectuées chez les ouvriers d'extraction de wollastonite ne permettent pas de conclure à une relation entre l'exposition aux fibres de wollastonite et l'existence de lésions pleurales bénignes.

Il existe, en revanche, une possibilité de relation entre l'exposition aux fibres céramiques réfractaires et l'existence de plaques pleurales. Même pour une exposition cumulée faible aux fibres céramiques réfractaires, la survenue de plaques pleurales consécutives à cette exposition est plausible, par analogie à ce qui a été observé pour l'amiante.

Il n'existe aucune information permettant d'évaluer le risque de lésions pleurales bénignes associé à l'exposition aux filaments continus de verre, aux fibres de cellulose ou de para-aramide chez l'homme.

Maladies respiratoires chroniques non spécifiques

Les types d'études et leurs limites

Ces études reposent sur des études de mortalité ou sur des études de morbidité.

- Les études de mortalité sont basées sur les données mentionnées sur les certificats de décès ; elles sont peu adaptées à l'évaluation de ce type de maladies, essentiellement parce que d'éventuelles affections réellement causées par les fibres, mais de sévérité modérée, ne vont pas être mentionnées sur ces certificats, pouvant conduire à sous-estimer leur fréquence. Cependant, dans les principales cohortes de l'industrie de production des laines de verre, de roche ou de laitier, il existe une augmentation de la mortalité par maladies respiratoires chroniques non spécifiques (ce qui n'est pas le cas dans l'industrie de production de filaments continus de verre), même si cet excès est non significatif. Il existe toutefois un manque de puissance de ces études.
- Les études de morbidité reposent sur l'évaluation de la fréquence des symptômes à partir de questionnaires médicaux ou l'évaluation de paramètres fonctionnels respiratoires (par rapport à des valeurs prédites).

Les principales limites de ce type d'études, qui peuvent gêner l'interprétation des maladies respiratoires non spécifiques observées, sont liées au caractère transversal de la plupart des études, avec un éventuel « effet travailleur en bonne santé » (*healthy worker effect*), qui va biaiser les résultats vers l'absence d'effet. Les conséquences du caractère transversal de ces études sont, notamment :

- la difficulté d'établir la cohérence biologique de l'association exposition-symptômes, qui impose que la date d'apparition des symptômes soit postérieure à la date de début d'exposition ;

- la difficulté de distinguer l'effet de la durée d'exposition ou de l'exposition cumulée aux fibres, de l'effet de l'âge, dont on sait qu'il est associé de façon significative à une augmentation des symptômes respiratoires ;
- la difficulté d'évaluation des relations dose cumulée-effet pour des manifestations dont certaines peuvent survenir à court terme (symptômes irritatifs ORL par exemple), avec une auto-éviction des individus les plus sensibles qui vont s'orienter vers des situations de plus faible exposition.

Par ailleurs, le caractère global et non spécifique des paramètres fonctionnels respiratoires, et le caractère subjectif et non spécifique des symptômes ne permettent pas d'individualiser l'effet propre des fibres de substitution à l'amiante par rapport à d'autres nuisances respiratoires rencontrées en milieu de travail ou dans l'environnement (notamment le tabagisme), en particulier lorsqu'il n'existe pas de groupe témoin dans la même étude.

Enfin, l'éventail large des valeurs considérées comme « normales » pour les paramètres fonctionnels respiratoires, ou plus exactement des valeurs théoriques pour le sexe, l'âge et la taille (« prédites »), et l'absence des valeurs individuelles de départ contribuent à la difficulté de diagnostic des broncho-pneumopathies chroniques obstructives débutantes.

Résultats

Il est impossible d'affirmer ou d'infirmer, à partir des études épidémiologiques publiées, l'existence d'un effet de l'exposition aux fibres de laine de verre, roche ou laitier dans la survenue de maladies respiratoires chroniques non spécifiques, non malignes (pathologies ORL, bronchite chronique, altérations des paramètres fonctionnels respiratoires). Même si certaines études ont rapporté des fréquences élevées de symptômes ORL et/ou bronchiques, le nombre d'études informatives sur le risque lié à ces fibres (effectifs suffisants, présence de population de référence, séquence temporelle évaluée, prise en compte des facteurs de confusion) est limité, sans relation exposition-effet démontrée.

Les données publiées sur les fibres céramiques concernent une seule étude dans l'industrie de production et suggèrent l'hypothèse d'un effet de l'exposition aux fibres céramiques réfractaires différent chez les fumeurs et les non-fumeurs (en cas de synergie d'effets entre fibres et tabagisme pour le risque de survenue d'atteinte des voies aériennes, par exemple).

Une seule étude dans l'industrie extractive de la wollastonite, portant sur de faibles effectifs, a mis en évidence un effet significatif de l'exposition aux poussières dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires, mais il existait probablement une co-exposition à d'autres poussières.

Les données publiées à ce jour sont insuffisantes, voire inexistantes, pour évaluer spécifiquement l'effet de l'exposition aux fibres de filament continu de

verre, fibres de para-aramide, fibres de cellulose ou fibres de polyvinylalcool dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires ou de symptômes respiratoires.

En résumé

L'évaluation de l'effet de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante sur le **risque de survenue de pathologies respiratoires non malignes** s'appuie sur des études de morbidité effectuées, d'une part, dans le secteur de production de ces fibres de substitution et, d'autre part, dans les secteurs utilisant ces fibres de substitution. Les études de mortalité sont peu adaptées à la mise en évidence de ce type de pathologie, en particulier des formes peu sévères éventuellement induites par l'exposition à ces fibres. Elles risquent de ce fait de ne pas mettre en évidence un effet même si celui-ci existe. Toutes les fibres de substitution à l'amiante n'ont pas fait l'objet d'études épidémiologiques (exemple : fibres de para-aramide, fibres de polyvinylalcool...), et leur effet ne peut donc pas être évalué chez l'homme.

Les études effectuées dans l'industrie de production ont pour caractéristique majeure de concerner des individus dont l'exposition cumulée aux fibres de substitution est faible ou modérée (inférieure à 5 f/ml × années) : même si aucune relation dose-effet n'est retrouvée par les auteurs aux niveaux d'exposition cumulée analysés, ces études ne permettent pas de conclure à l'absence de risque de survenue de pneumoconiose de type fibrose pulmonaire ou de maladie respiratoire non spécifique (broncho-pneumopathie chronique) lié à l'exposition à ce type de fibre à des doses cumulées plus élevées, éventuellement rencontrées dans d'autres secteurs industriels (industries utilisatrices, opération de maintenance et de retrait). Si l'on admet que les fibres de substitution à l'amiante sont susceptibles d'induire des pathologies suivant des modalités analogues à celles décrites pour l'amiante, les études publiées permettent d'évaluer le risque de survenue de pathologies pleurales bénignes, sous réserve que les temps de latence soient suffisants (supérieurs à 15 ans) et que des outils diagnostiques adéquats (confirmation tomodensitométrie des anomalies) soient employés.

Les études effectuées dans des industries utilisatrices de fibres de substitution à l'amiante comportent l'écueil majeur de concerner des populations dont une fraction importante a été, ou est actuellement, exposée à des fibres d'amiante. Il existe de plus un probable biais de sélection dans nombre de ces études (volontariat, taux de réponse, etc). L'interprétation étiologique des excès de symptômes respiratoires et/ou des anomalies radiologiques et/ou fonctionnelles respiratoires rapportées dans ce type d'étude est alors extrêmement difficile, surtout lorsqu'il n'existe pas de population de référence.

Il est important de souligner les nombreuses incertitudes concernant l'évaluation effectuée actuellement à partir des informations disponibles pour la plupart des affections respiratoires non malignes, potentiellement liées à

l'exposition aux fibres de laines de verre, roche et laitier, fibres de wollastonite et de cellulose (co-exposition à d'autres facteurs de risque, critiques méthodologiques, absence de reproductibilité, doses cumulées évaluées) et l'absence d'information permettant d'évaluer, chez l'homme, l'effet de l'exposition aux fibres de filament continu de verre, aux fibres de para-aramide ou de polyvinylalcool.

Les études par évaluation de la radiographie standard ne mettent pas évidence de fibrose pulmonaire (pneumoconiose) associée à l'exposition aux laines minérales artificielles (verre, roche, laitier) et aux fibres céramiques, dans les conditions rapportées d'exposition cumulée faible. Un risque de pathologie pleurale bénigne [plaques pleurales, (étude aux États-Unis)] et d'altération de la fonction respiratoire [survenue d'une obstruction des voies aériennes chez les fumeurs (étude européenne)] est suspecté pour les fibres céramiques réfractaires à partir des résultats des études de cohorte effectuées chez les ouvriers de production, à des niveaux d'exposition cumulée faibles (de l'ordre de 5 f/ml x années). Ces études nécessitent cependant confirmation par des techniques complémentaires (tomodensitométrie visant à authentifier la réalité de la fibrose pleurale) ou un suivi longitudinal (atteinte fonctionnelle respiratoire).

Données biométriologiques

L'exposition aux fibres d'amiante est parfois évaluée par la mesure quantitative de la rétention de ces particules dans le poumon (chirurgie, autopsie) ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Par analogie avec ce qui a été fait pour l'amiante, on a cherché à évaluer la charge en fibres de substitution à l'amiante des poumons. Les études publiées concernant la biométriologie des fibres de substitution à l'amiante dans le poumon humain sont rares. Elles permettent toutefois de retenir les éléments suivants :

- La rétention des fibres de laines de verre, roche et laitier semble faible dans le poumon (distal) humain. Ceci peut être dû à plusieurs phénomènes éventuellement associés :
 - une fraction importante des fibres de substitution à l'amiante dans l'aérosol peut être non respirable, ou déposée majoritairement dans l'arbre bronchique ;
 - les niveaux d'exposition ont dans l'ensemble été plus faibles que pour les fibres d'amiante ;
 - une plus grande solubilité (biopersistance faible) ;
 - les techniques (conservation des échantillons dans du formaldéhyde, par exemple) utilisées peuvent influencer sur les résultats des comptages.
- Les fibres subissent des modifications chimiques et morphologiques, suggestives d'une dissolution dans le tissu pulmonaire.

- La formation de corps ferrugineux (pseudo-corps asbestosiques) est rapportée pour les fibres céramiques réfractaires. La formation de ces corps ferrugineux implique un séjour suffisamment prolongé dans le tissu pulmonaire (dépôt de ferroprotéines en quelques mois) et une réaction biologique avec les macrophages. Ceci implique une attention toute particulière lors de l'interprétation des résultats d'analyses de liquides de lavage bronchoalvéolaire ou de tissu pulmonaire en microscopie optique chez des sujets éventuellement exposés aux fibres céramiques, étant donné la similitude morphologique entre corps asbestosiques et corps ferrugineux sur les fibres céramiques réfractaires.
- Il faut souligner que les résultats d'analyses minéralogiques du parenchyme pulmonaire reflètent la rétention plus ou moins importante des fibres respirables et biopersistantes dans le poumon profond. L'interprétation des données doit de ce fait intégrer les principes suivants qui ont été établis à partir des informations concernant l'amiante :
 - les pathologies pleurales bénignes (plaques pleurales) et malignes (mésothéliomes) peuvent s'accompagner de charges pulmonaires d'amiante faibles (pathologies associées à des doses cumulées faibles et/ou liées à des concentrations locales du fait d'une translocation vers la plèvre) ;
 - alors que le risque de cancer bronchopulmonaire est souvent associé à la charge pulmonaire en fibres d'amiante, particulièrement les amphiboles, ce phénomène n'est peut-être pas extrapolable à d'autres fibres, de diamètre plus important, moins biopersistantes mais se déposant dans l'arbre bronchique proximal. L'analyse du niveau de rétention de telles fibres dans le poumon profond ne permettra dès lors pas d'évaluer correctement la dose cumulée d'un individu donné.

Les études sur la biométrie des fibres de substitution à l'amiante dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou le parenchyme pulmonaire ont pour intérêt essentiel de documenter la durabilité biologique de ces fibres dans le poumon humain et de la comparer à celle d'autres types de fibres (amiante, en particulier). L'absence de mise en évidence de biopersistence dans le parenchyme pulmonaire n'exclut pas la possibilité de survenue d'affections néoplasiques bronchiques proximales ou d'affections pleurales bénignes ou malignes, qui sont peut-être la conséquence de l'accumulation locale de fibres, mal évaluée par les techniques biométrieques mises en œuvre, ou d'un effet cancérigène qui n'implique pas une rétention prolongée des fibres.

3 – Affections dermatologiques

La littérature dermatologique consacrée aux pathologies induites par les fibres artificielles est ancienne et peu abondante ; il est souvent difficile d'y distinguer les différentes catégories de fibres ; la majeure partie des études est toutefois consacrée aux fibres de verre.

Il s'agit de dermatites irritatives mécaniques, ayant les localisations des dermatoses aéropoortées. On peut rencontrer aussi des manifestations allergiques qu'on attribue aux additifs, comme les résines époxy par exemple.

Les symptômes, dominés par le prurit, disparaissent généralement au bout de quelques semaines, malgré la persistance de l'exposition ; mais le prurit peut parfois persister des mois, ou récidiver, conduisant au retrait du poste de travail des sujets atteints, et pouvant contribuer, par là même, à une sous-estimation de ces pathologies.

Une incidence globale est difficile à établir mais on estime qu'au moins 50 % des ouvriers de la production ou du bâtiment présentent des manifestations dermatologiques, au moins au début de leur emploi.

Ce sont les fibres courtes les plus grosses (diamètre supérieur à 4 μm) qui sont en cause.

Concernant les fibres d'aramides, les rapports accessibles sont peu détaillés. Les fibres d'aramides sont à l'origine de dermatoses irritatives, mais on ignore avec quelle fréquence.

Les mesures de protection reposent surtout sur une réduction du nombre de fibres dans l'air.

4 – Autres causes de décès

Les seules données disponibles proviennent des études de mortalité analysées ci-dessus pour l'étude des risques de cancers. Dans ces études de cohorte, les résultats concernant les autres causes de décès ne sont pas systématiquement mentionnés, les regroupements utilisés peuvent différer d'une étude à l'autre, ce qui rend les comparaisons difficiles.

Aucune augmentation de la mortalité pour les causes de décès étudiées n'apparaît associée de façon cohérente à l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante. Les résultats d'études concernant le même type de fibre sont souvent impossibles à comparer, ou sont contradictoires.

L'excès de décès par néphrite ou néphrose observé dans la cohorte américaine de travailleurs de la production de laine de roche et de laitier est cependant intéressant, car un effet direct de l'exposition aux fibres, composées de silicates, est plausible. Plusieurs études ont en effet mis en évidence des associations entre exposition à des composés de silice (amorphe ou cristalline) et pathologie rénale. D'autres interprétations sont néanmoins vraisemblables. Dans l'étude américaine, la mortalité par néphrite et néphrose est plus élevée parmi les travailleurs de courte durée. Il est donc possible que les caractéristiques particulières de ces travailleurs (comportement, mode de vie) ou des expositions subies en dehors de la production de laine de roche/laitier puissent en partie expliquer l'excès observé. Cependant, le risque reste élevé chez les

travailleurs à long terme. L'exposition à des métaux néphrotoxiques (plomb, cadmium) et à l'arsenic a été également rapportée dans certaines usines, sans être toutefois bien documentée.

Les données disponibles dans les autres études ne permettent ni d'écarter ni de confirmer cet excès, et son interprétation reste difficile, en particulier en l'absence de données publiées concernant cette pathologie dans la cohorte européenne.

IV – Études expérimentales

La comparaison des effets expérimentaux des fibres utilisées en remplacement de l'amiante par rapport à l'amiante, a porté sur les effets observés chez l'animal et in vitro sur des cellules et des molécules isolées. Les expérimentations animales ont essentiellement porté sur le potentiel carcinogène des fibres après exposition par inhalation, par inoculation intrapleurale ou intrapéritonéale pour étudier plus spécifiquement le mésothéliome, ou par instillation intratrachéale. Les études par inhalation ont, dans certains cas, évalué le potentiel fibrosant. Afin de comprendre les mécanismes d'action au niveau cellulaire et moléculaire, des modèles alternatifs in vitro ont été développés. Ces systèmes sont, soit aspécifiques, utilisant des bactéries ou des types cellulaires eucaryotes préalablement exploités pour étudier la carcinogenèse chimique ou physique (radiations), soit plus directement représentatifs des types tissulaires cibles dans la carcinogenèse respiratoire (cellules trachéales, épithéliales pulmonaires et cellules mésothéliales pleurales).

Les mécanismes qui conduisent aux maladies induites par les fibres, bien qu'ils ne soient pas complètement définis, ont été très étudiés avec les fibres d'amiante et un certain consensus existe ; cette compréhension mécanistique repose sur de nombreuses données résultant d'expériences faites in vivo et in vitro avec divers types de fibres. Les effets cellulaires et moléculaires induits par des fibres sur un organisme humain ou animal sont sous la dépendance du nombre de fibres déposées dans les poumons et les voies aériennes et des caractéristiques physiques et physicochimiques des fibres ; ces caractéristiques (taille, durabilité, propriétés de surface, etc.) peuvent conditionner les effets des fibres, la quantité de fibres qui atteignent les tissus, la concentration tissulaire qui en résulte et son devenir (biopersistance).

Méthodes expérimentales

Les échantillons utilisés dans les expérimentations provenaient de sources diverses. Ils ont fait l'objet de traitements (broyage, sélection de taille) destinés à sélectionner le mieux possible des fibres de dimensions compatibles avec

un dépôt dans la partie la plus profonde de l'appareil respiratoire de l'animal. Les échantillons de FMA comportent des particules non fibreuses en nombre parfois élevé. Le plus souvent, des fibres d'amiante étaient utilisées comme référence positive, les contrôles étant des animaux placés dans les mêmes conditions, mais en l'absence de fibres. Il est recommandé, pour des études de carcinogenèse de pratiquer, en plus des contrôles non traités, des contrôles « négatifs » exposés à des agents non carcinogènes, les plus proches possibles des agents à tester. Cependant, dans le cas des fibres, ces contrôles ne sont pas identifiés. Parfois, surtout pour les études par inoculation intrapéritonéale où des tumeurs spontanées peuvent être observées, on utilise une particule non fibreuse, le dioxyde de titane.

Les études expérimentales ont été réalisées principalement chez le rat et, à une bien moindre échelle, chez le hamster, occasionnellement chez le singe ; très peu d'études ont porté sur la souris. Deux méthodes d'exposition par inhalation sont employées : en chambre d'empoussiéage (corps entier) ou par voie nasale (nez seul). La première méthode, qui représente la situation la plus proche de celle connue par l'homme, a fait l'objet de critiques en raison de l'imprécision sur la dose de particules réellement inhalée par les animaux. Toutefois, elle pourrait permettre de détecter des effets associés non pulmonaires (irritation oculaire par exemple). La seconde méthode, dans laquelle les animaux sont immobilisés pendant la période d'exposition et respirent l'aérosol de fibres, permet de connaître avec une meilleure précision la quantité de fibres inhalée par les animaux. Si l'exposition par inhalation a l'avantage d'être similaire à la situation que l'on rencontre chez l'homme, il faut constater que la fréquence des tumeurs observée chez l'animal reste faible, même avec des fibres dont le pouvoir tumorigène est bien établi, surtout pour le mésothéliome pleural. Pour observer, le cas échéant, une augmentation statistiquement significative de la survenue de tumeurs chez des animaux traités, par rapport à des groupes contrôles, il est nécessaire d'exposer un assez grand nombre d'animaux. Par exemple, dans une population animale présentant un pourcentage de cancers spontanés de 2 %, ce qui représente une valeur de tumeurs pulmonaires couramment observées chez le rat, une augmentation des cancers d'un facteur 3,5 sera statistiquement significative si le nombre d'animaux est de 100. En deçà de ce nombre, l'étude n'aura pas suffisamment de puissance pour mettre en évidence un excès.

En parallèle à l'exposition par inhalation, d'autres méthodes ont été appliquées afin d'exposer les cellules cibles, *in vivo*, à des quantités plus importantes de fibres, sans altérer le temps de survie des animaux. Ainsi, des expérimentations ont été réalisées par instillation intratrachéale ou inoculation intrapleurale de fibres afin de déterminer, respectivement, la réponse des cellules bronchiques et/ou pulmonaires, et des cellules mésothéliales. Ces méthodes ne représentent pas des voies d'exposition usuellement rencontrées. Cependant, elles permettent de déterminer la réponse cellulaire dans l'hypothèse où les particules ont atteint les cellules bronchiques ou pleurales.

Les études réalisées *in vitro* ont porté sur divers types cellulaires, qu'il s'agisse de modèles aspécifiques (bactéries...), utilisés pour étudier la toxicité de substances chimiques et développés pour comprendre les mécanismes d'action de l'amiante, ou de modèles plus spécifiques, utilisant macrophages, cellules mésothéliales ou cellules épithéliales pulmonaires. Les réponses cellulaires examinées dans la littérature se rapportent à l'analyse de différents mécanismes associés à la cytotoxicité, la réaction inflammatoire ou la génotoxicité.

Sur la base d'études anciennes montrant l'absence de mutagénicité dans les tests classiques de mutagenèse, les fibres ont été longtemps considérées comme non carcinogènes. Cependant, au cours des dernières années, un certain nombre d'études ont indiqué que des fibres, amiante ou FMA, pouvaient exercer un potentiel génotoxique. Toutefois, une majorité de données a été obtenue avec des fibres d'amiante et le nombre de travaux réalisés sur modèles cellulaires reste aujourd'hui assez limité. Un certain nombre de résultats indiquent un potentiel clastogène des FMA et une capacité à produire des anomalies chromosomiques ; il y a cependant trop peu de données pour permettre d'établir un type d'activité des fibres, selon leur nature. On peut remarquer que, comme dans le cas des fibres d'amiante, plusieurs auteurs ont démontré que les effets clastogènes, d'endommagement des chromosomes et transformants, dépendaient des dimensions des fibres, avec une bonne convergence pour constater que les fibres longues, dans la limite de dimensions compatibles avec une internalisation des fibres par les cellules, étaient plus toxiques que les fibres courtes.

La production d'espèces actives de l'oxygène (EAO) est probablement l'une des étapes permettant aux fibres un endommagement de l'ADN. Divers travaux ont été réalisés afin de rechercher si les fibres vitreuses produisaient des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène. Le plus souvent, la molécule concernée était le radical hydroxyle OH^\bullet . Les moyens de détection ont évolué au cours des dernières années. On peut citer les méthodes récentes de détection directe de dérivés secondaires en résonance paramagnétique électronique, ou indirecte, par la mesure de l'hydroxylation des bases d'ADN (guanine) ou la détermination des changements de structure de l'ADN (casures occasionnées dans des constructions plasmidiques).

Différents échantillons ont été étudiés. On peut signaler qu'une évolution s'est faite au cours du temps, en raison de la mise à disposition de fibres permettant des études comparatives, à l'aide des mêmes échantillons. La représentativité de ces échantillons par rapport aux fibres commercialisées et pouvant être utilisées en milieu industriel ou par les consommateurs reste cependant à vérifier. Il manque, en particulier, l'ensimage par un liant organique qui n'a été que très exceptionnellement ajouté aux fibres d'expérimentation.

Principaux résultats des expériences in vivo

Les résultats résumés ci-après concernent essentiellement le potentiel tumorigène des fibres étudiées. Nous renvoyons le lecteur au chapitre Physiopathologie expérimentale pour des résultats plus complets. Sauf mention particulière, les fibres ont été essentiellement testées chez le rat.

Laine de verre, fibres de verre (LV, FV)

L'analyse de toutes les données indique une augmentation statistiquement significative de la fréquence de tumeurs, tant par inoculation intrapleurale qu'intrapéritonéale. Prises individuellement, les études par inhalation indiquent une augmentation statistiquement non significative du nombre des tumeurs, qui cependant devient significative lorsqu'on analyse de façon combinée l'ensemble de ces études.

Laine de roche (LR)

Un potentiel fibrosant a été montré avec un échantillon par inhalation, alors qu'aucun potentiel tumorigène n'a été détecté par inhalation. Les études par instillations intratrachéales sont insuffisantes et ne permettent pas de tirer des conclusions. En revanche, un taux élevé de tumeurs a été obtenu lorsque les fibres étaient administrées par voie intracavitaire (intrapleurale ou intrapéritonéale).

Laine de laitier (LL)

Les données obtenues avec les fibres de laine de laitier ne permettent pas de conclure sur le potentiel toxique de ces fibres car les études ont une faible puissance et/ou sont peu valides, essentiellement en raison de restrictions portant sur la qualité des échantillons de fibres utilisés.

Fibres céramiques réfractaires

L'effet des fibres de céramiques a été largement étudié par inhalation (6 études), instillation intratrachéale chez le rat et le hamster et inoculation intracavitaire (8 études ont été répertoriées). Les conclusions des études utilisant des fibres de céramique ont clairement montré un potentiel tumorigène de certains échantillons, pour les différentes voies d'administration, y compris l'inhalation.

Autres fibres (para-aramide, cellulose)

L'essentiel des études expérimentales réalisées avec des fibres de para-aramide ont été des études d'inhalation. Responsables d'une réaction inflammatoire, ces fibres ont aussi provoqué des kystes kératinisants proliférants dans le poumon de rat. Selon un collègue d'experts internationaux, le caractère malin de ces tumeurs ne serait pas à retenir.

Les fibres de cellulose ont donné lieu à très peu d'études expérimentales ; ces études ont toutefois mis en évidence le caractère pro-inflammatoire de ces

fibres après inhalation chez le rat, et leur persistance très longue. Une seule étude a exploré le caractère carcinogène de ces fibres par injection intrapéritonéale ; l'augmentation observée du nombre de tumeurs n'est pas statistiquement significative.

Bien que, incontestablement, l'exposition par inhalation représente la voie d'exposition naturelle pour étudier les effets des fibres sur le système respiratoire de l'homme, un certain nombre de questions doivent être posées, qui suggèrent que les conclusions sur l'absence d'effet cancérigène statistiquement significatif, en général, des fibres LR, LL et LV par inhalation doivent jusqu'ici, être prises avec prudence. On peut en effet se demander quelle est la représentativité des échantillons de fibres aérosolisées, par rapport à ce qui est utilisé dans l'industrie et commercialisé, auxquels les travailleurs et les utilisateurs pourraient être exposés ? En dehors de l'absence de liant qui a été souvent mentionnée et qui éloigne, semble-t-il, les échantillons « expérimentaux » des échantillons « naturels », la méthode de préparation des fibres sélectionne une très petite fraction des produits de départ. Une autre interrogation concerne le rôle éventuel des particules non fibreuses. Les échantillons de FMA utilisés comportent en effet un grand nombre de particules non fibreuses et le rapport non-fibreux/fibreux excède très souvent 1, plus particulièrement pour les fibres de céramique où un rapport de 30 a pu être observé. Ainsi, dans la plupart des cas, **les animaux ont été en fait exposés à un mélange de particules, fibreuses et non fibreuses.** Étant donné que ces dernières ont une dimension telle qu'elles peuvent être phagocytées par les macrophages, il est évident que ce phénomène doit intervenir dans la clairance par les macrophages et le développement de la réaction inflammatoire mais son influence sur les effets des fibres n'a pas été étudiée en soi.

Ainsi, certaines questions demeurent :

- Les particules non fibreuses associées aux échantillons de fibres FMA sont-elles présentes dans les aérosols respirés par l'homme, et dans quelles proportions ?
- Les particules non fibreuses modifient-elles la réponse pulmonaire aux fibres ? En quoi ? A priori, il semble que ces particules non fibreuses n'aient pas de potentiel tumorigène propre, du moins pour certaines qui ont été administrées seules. Peuvent-elles agir sur des mécanismes d'épuration ou de rétention ?

Enfin, on peut se demander si les études de cancérogenèse par inhalation ont apporté davantage d'informations que ne l'ont fait les études par d'autres voies d'administration. En effet, les différentes voies d'administration présentent chacune des limites et des intérêts :

- L'inhalation tente, a priori, de mimer la voie de pénétration majoritaire chez l'homme, mais la quantité de fibres parvenant aux cellules cibles dépend

majoritairement des spécificités du modèle animal utilisé, ici le rat (épithélium cilié, bifurcations...); elle permet toutefois plus facilement l'étude du potentiel fibrosant.

- L'instillation intratrachéale amène des fibres en quantité et en qualité différentes d'une inhalation naturelle; elle peut en outre provoquer des agrégats obstructifs.
- L'injection intracavitaire maximalise l'exposition des cellules mésothéliales (plèvre, péritoine), en court-circuitant, pour la plèvre, l'étape bronches - alvéoles.

Il faut toutefois rappeler que le potentiel tumorigène des fibres d'amiante, surtout le crocidolite, non détectable ou à peine détectable dans les études par inhalation, apparaissait évident par administration intrapleurale ou intrapéritonéale.

Principaux résultats concernant la génotoxicité

Des adduits de malondialdéhyde ont été observés dans l'ADN de *Salmonella thyphimurium* et dans des fibroblastes incubés avec du crocidolite ou des échantillons de laine de verre et de laine de roche. L'augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques, de la fréquence des micronoyaux et du nombre de mitoses anormales dépend très fortement de la dimension des fibres, le broyage des fibres aboutissant généralement à une disparition de l'effet. Une augmentation de la réparation de l'ADN a été mise en évidence dans des cellules mésothéliales pleurales de rat exposées à des fibres de laines de roche, de céramiques et d'aramide.

En résumé

Les études expérimentales réalisées chez l'animal sont assez hétérogènes, tant par le type de fibres utilisées au sein d'un même groupe de fibres (verre, roche, laitier ou céramiques) que par les caractéristiques dimensionnelles, les méthodes de préparation des échantillons ou les protocoles expérimentaux. La puissance statistique des études n'est pas toujours suffisante, souvent en raison du petit nombre d'animaux utilisés (surtout dans les études anciennes). Toutefois, un certain nombre de conclusions peuvent être dégagées.

Les résultats montrent que les fibres de verre et de céramique induisent des tumeurs par inoculation intracavitaire (pleurale et péritonéale). Les laines de roche provoquent également des tumeurs mais cette constatation ne repose que sur un petit nombre d'études. Il n'est pas possible de donner de réponse pour les laines de laitier ou les filaments continus de verre en raison de l'absence de données. Les études par inhalation n'ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs qu'avec les fibres de céramique mais pas avec les fibres de verre ou de roche (3 et 2 études répertoriées respectivement pour ces deux derniers types de fibres). Cependant, des augmentations non significatives de la fréquence de

tumeurs étaient trouvées chez les animaux exposés aux fibres de verre. Bien qu'il soit difficile, en raison des différences de structure et de dimensions entre les fibres de substitution à l'amiante et l'amiante, de comparer ces deux sortes de fibres, on a constaté que, d'une manière générale, les animaux ont été exposés à un nombre de fibres de substitution très inférieur à ce qui était pratiqué lors des expositions expérimentales à l'amiante. Il est vraisemblable que des concentrations similaires en fibres d'amiante auraient donné des résultats peu ou pas significatifs dans les études de cancérogénicité.

V – Recommandations

Le rôle du groupe d'experts était d'apporter des éléments de connaissance scientifique validés concernant les effets sur la santé de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante. Les recommandations qui suivent concernent les recherches à poursuivre notamment :

- la connaissance de l'exposition des personnes à ces fibres,
- la connaissance de la contamination des lieux,
- la mise au point de modèles expérimentaux à visées mécanistique et prédictive.

- Concernant la cancérogénicité des différents types de fibres de substitution, on ne peut conclure sur la base des données épidémiologiques actuellement disponibles. Il serait particulièrement important, dans ce contexte, de continuer et d'étendre la surveillance des cohortes du secteur de la production de fibres de substitution, afin d'augmenter la puissance et le recul disponibles ; la pérennisation de la surveillance épidémiologique dans le secteur de la production des fibres artificielles est d'autant plus nécessaire que les résultats actuellement disponibles concernent des expositions anciennes, du fait des temps de latence des cancers pris en compte, alors qu'on observe une importante évolution des fibres manufacturées dont les éventuels effets ne pourront être observés que dans l'avenir.

Il est au moins aussi important de développer des études concernant les utilisateurs, dont de nombreuses catégories sont très vraisemblablement exposées à des niveaux sensiblement plus élevés que dans le secteur de la production, en faisant un effort méthodologique particulier pour tenter d'isoler les expositions spécifiques selon le type de fibres. Ces études devraient porter sur :

- la métrologie (niveaux d'exposition associés à des tâches et des métiers)
- l'identification et la quantification des professions exposées
- les effets (études épidémiologiques).

Compte tenu des incertitudes actuelles concernant les effets de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante chez l'homme, il est important de veiller à ce que les niveaux d'exposition chez les utilisateurs de produits contenant des fibres de substitution à l'amiante soient aussi faibles que possible.

L'évaluation des effets respiratoires non tumoraux des fibres utilisées en remplacement de l'amiante requiert des études complémentaires. Il est nécessaire, d'une part, de recourir à la technique tomodensitométrique, qui permettra au mieux de confirmer ou infirmer une pathologie fibrosante pulmonaire ou pleurale suspectée sur les radiographies standard. Il est indispensable, d'autre part, que des évaluations longitudinales des maladies respiratoires chroniques non spécifiques confirment les anomalies suspectées au cours de certaines études transversales sur les symptômes cliniques ou les explorations fonctionnelles respiratoires.

Comme mentionné au début de ce rapport, il serait souhaitable que l'évaluation des effets ne se limite pas au domaine respiratoire. Concernant les dermatoses, il serait souhaitable d'entreprendre des études pour en préciser la fréquence dans les usines de production, chez les utilisateurs du bâtiment et les autres professions exposées (en tenant compte du caractère transitoire de ces dermatoses et donc en réalisant des études évaluant les symptômes présents et passés, les lésions visibles, qu'il y ait ou non des symptômes et ce, rapidement après l'embauche). Il faut également évaluer le retentissement de ces dermatoses : changements de travail, arrêts de travail, consultations médicales, conséquences des sensibilisations.

Enfin, il convient de rappeler que les produits de dissolution de ces fibres peuvent atteindre des cibles éloignées.

- Si l'on examine les conclusions des différents chapitres du rapport, une convergence d'interrogations sur la possibilité d'un risque concerne en particulier les laines de roche et les fibres céramiques. Les résultats expérimentaux désignent aussi les microfibrilles de verre. La poursuite des études expérimentales selon des protocoles bien définis pourrait apporter une réponse à ces interrogations. Les études devront en premier lieu inclure un nombre suffisant d'animaux – avec les témoins appropriés – pour avoir une puissance suffisante permettant de conclure. Le développement d'études expérimentales ultérieures devrait permettre en outre de répondre aux questions suivantes :
 - Quel est le rôle des particules non fibreuses présentes dans certains échantillons de FMA sur les résultats physiopathologiques expérimentaux ?
 - La quantité de fibres en rétention est-elle un bon marqueur d'expositions antérieures ? Quelle est la forme de la relation qui existe entre ces deux paramètres ?
 - Y a-t-il des différences de sensibilité entre les animaux utilisés en expérimentation ? (Le hamster est-il réellement plus sensible que le rat ?). Plus généralement, il serait souhaitable que les expérimentations ne soient pas limitées à une seule espèce animale.

Il faut encore souligner que l'on ne dispose que de peu ou pas du tout de données toxicologiques solides pour des matériaux comme la cellulose (dont on connaît le caractère pro-inflammatoire) et les polyvinylalcools, aujourd'hui très utilisés.

Le développement des études de génotoxicité devrait pouvoir permettre d'identifier des indicateurs d'exposition ou d'effets biologiques.

- L'utilisation de la solubilité in vitro comme paramètre prédictif de la toxicité des fibres est tout à fait prématurée et ne repose pas sur des bases scientifiques solides. Il en va de même de la biopersistance dans la genèse de la carcinogénicité et de la fibrogénicité des fibres pour l'appareil respiratoire.
- Comme un certain nombre d'expérimentations in vitro ou in vivo ont été réalisées avec des échantillons mal définis, il serait souhaitable d'envisager la création d'une banque d'échantillons accessibles à tous les expérimentateurs.

Addendum

Trois experts (JCP, PD, PdV) ont souhaité que le commentaire suivant soit annexé à la synthèse de l'expertise collective « Fibres de substitution » à l'amiante.

Ce commentaire vise à apporter des précisions et/ou interprétations complémentaires (non nécessairement partagées par l'ensemble des membres du groupe) puisque nous souscrivons, par ailleurs, aux éléments mentionnés dans la synthèse de ce rapport.

- A partir des études épidémiologiques publiées, le risque de cancer broncho-pulmonaire lié à l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante est qualifié dans ce rapport de « plausible » pour la laine de roche-laine de laitier, et « non exclu » pour la laine de verre. Il est clairement exprimé qu'aux niveaux d'exposition cumulée faibles des ouvriers de production de laines minérales (verre, roche-laitier), il n'est actuellement pas possible de conclure de façon ferme pour le risque de cancer associé à l'exposition à ces fibres elles-mêmes. Toutefois, en l'état actuel des données épidémiologiques publiées et compte tenu des incertitudes sur le plan expérimental, il paraît légitime de préconiser une vigilance vis-à-vis des utilisations de ces fibres. Ceci devrait se traduire par un abaissement des valeurs limites d'exposition admissibles chez les utilisateurs en milieu de travail, et une évaluation plus précise des expositions (ponctuelles et pondérées sur 8 heures) chez ces utilisateurs. Compte tenu des informations actuellement disponibles (données de morbidité chez l'homme, données expérimentales), et même s'il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant d'évaluer le risque de cancer chez l'homme pour ces fibres, une démarche d'abaissement des valeurs limites d'exposition admissibles en milieu de travail devrait également être adoptée pour les fibres céramiques réfractaires. En outre, le contrôle des utilisations et l'information des utilisateurs de produits contenant des fibres céramiques réfractaires devraient être renforcés. Des évaluations des expositions, un contrôle et une maîtrise de ces expositions sont nécessaires pour les autres fibres dont l'effet ne peut être évalué à partir des informations disponibles actuellement.

- Des efforts devraient être encouragés au niveau du secteur de la production des fibres minérales artificielles pour le développement de fibres dont la fraction fine serait moins importante, par exemple en fabriquant des fibres dont le diamètre serait moins dispersé autour du diamètre moyen. La diminution de la fraction fine de l'aérosol produit au cours de la mise en œuvre de ces fibres a deux conséquences potentielles en terme de prévention : il peut en être attendu une diminution des niveaux d'exposition ; en outre, la fraction susceptible de pénétrer dans le poumon profond sera diminuée. Il demeurera

toutefois important de continuer à se préoccuper du retentissement sur les voies aériennes supérieures de ce type de fibres.

- Il est conclu dans la synthèse du rapport au caractère prématuré de l'utilisation du paramètre de biopersistance des fibres pour l'évaluation de leur toxicité. Même si les tests de biopersistance actuellement proposés sont critiquables (les insuffisances sont développées dans le rapport), il convient certainement d'éviter le développement et/ou la commercialisation de fibres dont la biopersistance est élevée dans les modèles expérimentaux. Toutefois, l'absence de biopersistance démontrée dans les essais expérimentaux actuellement développés ne permet pas d'exclure un potentiel fibrogène et/ou carcinogène d'une fibre (en particulier pour le cancer bronchique) et nécessite une évaluation expérimentale plus complète, dans des conditions qui ont été détaillées dans le rapport.

Jean-Claude Pairon, Paul de Vuyst, Pascal Dumortier

Après une ultime consultation de l'ensemble des experts sur la synthèse et les commentaires ci-dessus, Madame Marie-Claude Jaurand a souhaité apporter un commentaire sur la notion de biopersistance ; conformément aux procédures de l'expertise collective, ce commentaire est joint à la synthèse acceptée par les experts.

Ce commentaire vise à préciser les incertitudes qui ont amené à considérer que l'utilisation du paramètre biopersistance des fibres pour l'évaluation de la toxicité est prématurée et ne repose pas sur des bases scientifiques solides, comme cela est indiqué dans la synthèse.

La proposition de la plus grande toxicité d'une fibre biopersistante repose sur l'hypothèse que plus longtemps une fibre peut exercer une réaction inflammatoire dans une zone sensible du poumon ou de la cage thoracique, plus grande est la vraisemblance que le tissu ou la zone atteinte soit le siège de la formation d'une tumeur. Si cette notion est intuitive, aucune méthode de référence pour la mesure de la biopersistance n'existe aujourd'hui. Les énormes efforts déployés jusqu'ici pour valoriser cette notion se sont essentiellement employés à rechercher une relation entre solubilité et biopersistance, et il y a un nombre très limité de données comparant biopersistance et tumorigénicité ou fibrogénicité (voir le rapport complet). En fait, sur la base de données expérimentales solides, la biopersistance de particules dépend de plusieurs paramètres incluant l'épuration, la translocation et la solubilité. En outre, considérer que la solubilisation d'une fibre en milieu biologique résoudrait le problème d'une éventuelle toxicité est très réducteur et soulève la question de la toxicité éventuelle des produits de solubilisation. Proposer le développement de fibres de biodurabilité réduite, c'est-à-dire présentant une solubilité, nécessite que l'on se préoccupe du devenir des produits de solubilisation.

En conclusion :

- L'évidence expérimentale d'une relation entre la durée de vie mesurant une forme de biopersistance des fibres *in vivo* et fibrogenèse/carcinogenèse pulmonaire et/ou risque pour les autres organes n'est pas démontrée.
- Même si une relation entre solubilité et biopersistance était mise en évidence, la relation entre biopersistance et toxicité resterait à démontrer.
- Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de faire, objectivement, des recommandations, dans un sens ou dans l'autre, sur le développement de fibres selon un critère de biopersistance.

Marie-Claude Jaurand

Claude Lambré a souhaité ajouter ce commentaire à la synthèse. La date très tardive de l'envoi de ce commentaire a rendu impossible son insertion dans le document remis aux partenaires sociaux le 7 juillet 1998 et chargé, le jour même, sur le site Internet de l'Inserm (www.inserm.fr). Ces commentaires sont vraisemblablement inspirés par des travaux non encore publiés. Ils n'ont bien évidemment pas pu faire l'objet de la même discussion par le groupe d'experts quant au niveau de preuve, et sont donc placés, in fine, sous la seule responsabilité de Claude Lambré.

Je partage le commentaire de J.-C. Pairon, P. Dumortier et P. de Vuyst, en particulier sur les distinctions à faire entre substituts. De plus, je souhaite revenir sur les points suivants.

La conjugaison de l'*exposition* à une substance et du *danger* intrinsèque de celle-ci constitue la notion du « *risque* » pour la santé. Malgré toutes les critiques justifiées sur les protocoles utilisés pour étudier ces trois paramètres, il existe pour certaines des fibres substituts à l'amiante, dans les rapports (publiés ou intermédiaires) communiqués au groupe, des informations qui, bien que non définitives, permettent au moins de progresser en identifiant des concepts pertinents pour l'orientation des priorités d'actions et des mesures de protection à prendre.

L'exposition

Il faut limiter la quantité des fibres les plus fines (fraction alvéolaire ou fibres respirables pour les Anglo-Saxons) définies en prenant en compte la densité du matériau. Pour cela, il faut bien sûr fabriquer des fibres plus épaisses et, de granulométrie peu dispersée, mais aussi des produits qui génèrent le moins possible de fibres libres « respirables » en cours d'usage ou de vieillissement. Il faudra alors être attentif aux pathologies dermatologiques ou des voies aériennes supérieures éventuellement associées aux fibres épaisses et à la possible toxicité des agents liants, anti-poussières et autres produits d'ensimage.

Par ailleurs, il faut s'assurer que les niveaux d'exposition des utilisateurs (professionnels ou occasionnels) sont faibles et qu'ils sont informés de la nature des matériaux qu'ils manipulent.

Le danger

La taille Au-delà du cas du diamètre, qui doit faire considérer les fibres à usages spéciaux comme particulièrement dangereuses, les fibres dites « longues » sont réputées les plus toxiques. Les fibres qui se cassent sans se cliver longitudinalement sont donc à rechercher. Cependant, ceci n'est utile que si la durée de rétention dans l'organisme des fragments est courte (cf. a contrario, l'exemple de la silice).

La biopersistence Pour mesurer la biopersistence pulmonaire in vivo, il existe une méthode normalisée (NF-T03-400, 1997). De plus, des protocoles sont écrits ou en cours de rédaction, par la Commission Européenne, pour décrire les essais de biopersistence et de toxicité à long terme (23^e adaptation au Progrès Technique, Directive 67/548 CEE : JOCE, 13/12/1997).

La considération, surtout à des fins réglementaires, que les essais de biopersistence sont l'alternative aux études de toxicité, en particulier de cancérogénèse, est encore prématurée même si certaines relations existent. Ne correspondant qu'à des expositions courtes et n'explorant qu'un seul paramètre, ils doivent être complétés par des études qui recherchent les effets toxiques induits (y compris non pulmonaires) à moyen et long terme. De plus, il faut s'assurer que la solubilisation in vivo ne provoque pas d'effets dus aux produits ainsi libérés.

Malgré ces réserves, s'ils ne peuvent se substituer aux tests de toxicologie et s'ils sont encore perfectibles, les essais déterminant la biopersistence et la solubilité des fibres sont utiles. Il faut continuer à les développer et à les améliorer car ils permettent de faire évoluer les fabrications vers des produits moins persistants et donc, a priori, moins dangereux.

La réactivité avec le matériel biologique Les composants des fibres dont on suppose qu'ils peuvent réagir avec des systèmes biologiques et générer des dérivés réactionnels doivent être réduits à la concentration minimale nécessaire à la conservation des propriétés à l'origine de l'utilisation du produit.

De façon générale, il ne faut pas s'arrêter à l'idée que les effets des fibres de substitution ne sont que les mêmes que ceux des amiantes. Dans ce sens, étant donné la latence précédant l'expression d'un effet de ces produits sur la santé humaine, les études mécanistiques basées sur des essais biologiques représentent une voie à encourager pour faciliter les actions de prévention.

Claude Lambré



Expertise Collective
INSERM

E

ffets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante

La France a été le 8^e pays européen à interdire la production, l'importation et l'utilisation de l'amiante. Cette décision s'appuyait, entre autres, sur l'analyse des effets sur la santé de l'amiante, tels qu'ils avaient été appréciés dans l'expertise collective réalisée par l'Inserm*. La Direction des Relations du Travail et la Direction Générale de la Santé, partenaires de l'Inserm lors de cette première expertise, ont logiquement souhaité questionner l'Institut sur les effets sur la santé des fibres pouvant être utilisées en remplacement de l'amiante (d'autres produits de substitution, non fibreux, existent, qui ne font pas l'objet de ce rapport).

Les fibres en cause sont les laines de verre, de roche et de laitier, les filaments continus de verre, les microfibrilles de verre, les fibres céramiques (toutes appartiennent au groupe des fibres minérales artificielles), et les fibres organiques, naturelles comme la cellulose, ou artificielles comme les polyvinylalcools et les para-aramides. Comme l'amiante, on les rencontre dans de nombreuses utilisations (isolations thermiques et phoniques, matériaux composites, produits de friction,...).

Or la structure « fibre » de l'amiante était apparue comme un élément pathogène important, au même titre que certaines de ses caractéristiques chimiques ; toute nouvelle fibre proposée comme substitut à l'amiante (ou pour tout autre usage), doit donc être soupçonnée, a priori, d'être pathogène en raison de sa structure. Afin d'explorer cette potentialité, l'Inserm a réuni un groupe d'experts comprenant des épidémiologistes, des biologistes, des toxicologues, des métrologistes, des médecins pneumologues et spécialistes des maladies professionnelles.

Le présent ouvrage fait le point sur les données les plus récentes concernant les effets sur la santé humaine de l'exposition à ces fibres (dermatoses, maladies respiratoires non tumorales, cancers) et les données expérimentales mettant en lumière les mécanismes qui peuvent y conduire. A la fin de l'ouvrage, une synthèse résume l'état des connaissances et souligne certaines incertitudes graves qui gagnaient à être rapidement levées.

* *Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante*
Editions INSERM 1998

390 F
59,46 €

ISBN 2-85598-739-3
ISSN 1264-1782



LES EDITIONS
INSERM