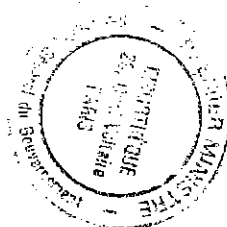


# FIBRES MINERALES ARTIFICIELLES ET AMIANTE

RAPPORT DU GROUPE SCIENTIFIQUE  
POUR LA SURVEILLANCE DES ATMOSPHERES DE TRAVAIL  
(G2SAT)



SEPTEMBRE 1996

**Note de présentation du rapport  
"Fibres minérales artificielles et amiante"  
du "Groupe scientifique  
pour la surveillance des atmosphères de travail"  
(G2SAT)**

Le "Groupe scientifique pour la surveillance des atmosphères de travail" (G2SAT), créé par le Ministère du travail en mars 1990, a reçu les missions suivantes :

- suivre les travaux européens en matière de risque chimique et émettre des propositions et avis;
- adapter le système français des Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) en fonction des besoins nationaux et des évolutions en Europe et ailleurs;
- fournir au Ministère du travail des éléments d'information et d'appréciation sur des questions en lien avec le risque chimique.

Il s'agit d'un groupe de travail, rattaché au Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels, dont la composition n'est pas figée. Constitué de praticiens de la prévention - issus notamment de Caisses régionales d'assurance maladie - de médecins et toxicologues, d'ingénieurs chimistes, et de spécialistes d'origines diverses couvrant les principaux domaines de l'hygiène industrielle (risques chimiques), il est complété, souvent en fonction des questions abordées, par des professionnels.

Le Ministère du travail a souhaité que ce groupe aborde la problématique de l'amiante et de ses fibres de substitution potentielle - en se limitant à ce qu'on désigne généralement par "fibres minérales artificielles" - et qu'il présente un rapport rendant compte des connaissances, questions, avis et propositions éventuelles dans ce domaine.

Ce rapport comprend deux parties et une annexe, séparée. La première partie résume les données scientifiques essentielles, la seconde présente les propositions commentées des membres du G2SAT. L'annexe apporte des informations scientifiques plus détaillées et fait référence à des publications dans la littérature internationale.

Il existe des rapports et documents complémentaires, présentés par des membres du groupe. Leur examen est vivement recommandé pour obtenir une vision plus complète de la question posée et de ses difficultés.

## Elaboration du rapport

### 1. Composition du groupe

Il n'est pas possible de donner une composition exhaustive des membres du groupe : elle a changé en fonction de l'ordre du jour et des disponibilités concrètes de ses membres pour les séances de travail. Même pour l'élaboration et la discussion du rapport et des propositions, les participants n'ont pas toujours été les mêmes. Pour cette raison, certaines personnes ont pu être oubliées; nous les prions de ne pas nous en tenir rigueur et de le signaler.

Les membres ayant participé au moins une fois à ce travail sont les suivants :

Mle. Leroy (U.I.C.);

Mmes. Chéron (INRS), Choucroun (C.H.U. de Brest), Guery (CNRS), Le Bacle (INRS), Partensky (CIRC), Paul (Ministère du travail), Pillière (INRS), Valat-Taddéï (Ministère du travail);

MM. Aubrun (Rhône-Poulenc), Bechmann (ECFIA), Bignon (Centre hospitalier intercommunal de Créteil), Bozec (Metaleurop), Brochard (C.H.U. de Bordeaux), Carton (INRS), Certin (CRAM des pays de Loire), Class (ECFIA), Créau (CRAM de Normandie), Dally (Hopital F. Widal), Duval-Arnould (Saint Gobain), Furon (I.U.M.T. de Lille), Goutet (INRS), Hébrard (Association française de l'amiante), Hervé-Bazin (INRS), Hou (CRAM d'Aquitaine), Kauffer (INRS), Lafond (INERIS), Laforest (INRS), Laureillard (CRAM d'Ile de France), Lombard (Elf-Atochem), Morscheidt (Saint-Gobain), Pairon (Centre hospitalier intercommunal de Créteil), Peirani (Ministère de l'industrie), Pézerat (CGT), Picot (CNRS), Pujade-Renaud (retraité), Raffaelli (Allied Signal), de Reydellet (Saint Gobain), Rothuizen (cabinet de consultants Suisse), Zerbib (CFDT).

### 2. Séances de travail

Les séances de travail ont eu lieu les 8 janvier, 27 février, 15 avril et 29 mai 1996. Des documents de présentation, d'information et de discussion ont été fournis par plusieurs des participants, notamment de l'INRS, de la CFDT, de l'ECFIA et du FILMM. Il faut également signaler deux séances spéciales de travail en groupe restreint, les 19 février et 20 mai 1996.

Chaque proposition a fait l'objet d'une relecture en séance pour s'assurer de son contenu, et de commentaires - critiques ou complémentaires - de la part d'autres participants. Le tout est inclus dans le rapport pour permettre une meilleure perception des différents points de vue et éclairer des choix éventuels malgré des facteurs ou avis parfois contradictoires.

Des modifications ont encore été portées, après la séance du 29 mai, pour tenir compte des échanges au cours de cette séance et des remarques faites ensuite par courrier, jusqu'au 13 juin 1996, date de l'envoi du rapport au Ministère. D'autres modifications ont été portées à la demande de ce dernier, pour parvenir à la version finale.

### 3. Propositions complémentaires relatives à l'amiante seule. —

L'amiante ne faisait pas partie, en tant que tel, du sujet à traiter. Cependant, la contiguïté des questions a amené plusieurs participants à s'exprimer sur ce point et à faire quelques propositions, non conservées dans le rapport mais résumées ci-dessous à toutes fins utiles. La plupart de ces propositions sont plus ou moins connexes.

#### 1 - Préciser clairement l'articulation des divers textes applicables.

Exemples : Etiquetage "Amiante" ou "Cancérogène" ? Dans certains cas, que doit-on appliquer : les textes spécifiques amiante ou les textes généraux relatifs aux substances cancérogènes ?

#### 2 - Traiter l'amiante effectivement comme un cancérogène de classe 1, avec toutes les conséquences que cela implique selon le code du travail.

#### 3 - Interdire la vente au public d'articles contenant de l'amiante.

#### 4 - Etiqueter de façon durable et visible tous les articles contenant de l'amiante, et non seulement au moment de leur première utilisation.

*Il est important d'éviter de manipuler de tels articles sans avoir connaissance du danger.*

#### 5 - Prendre la décision de passer de l'autorisation contrôlée d'emploi de l'amiante à l'interdiction de principe avec aménagements.

#### 6 - Imposer une "habilitation amiante" dans le bâtiment.

#### 7 - Définir une stratégie d'échantillonnage applicable à l'air des bâtiments floqués et défloqués, qui donne une idée représentative du risque en situation réelle.

*Cette proposition d'un membre du G2SAT est fondée sur l'observation que des mesurages ont été effectués dans des immeubles en l'absence de toute l'activité humaine habituelle. Le risque est alors totalement sous-estimé.*

#### 8 - Gérer les rejets en décharges de déchets contenant de l'amiante (recensement, état du problème, mesures envisageables, ...).

*Un participant a signalé l'existence de décharges dans lesquelles se trouvent, à l'air libre, des déchets contenant de l'amiante.*

#### 9 - Assurer le suivi des opérations de désamiantage en cours et à prévoir.

#### 10 - Dans tous les cas où la présence de fibres de longueur inférieure à 5 $\mu\text{m}$ est possible (ces fibres ne sont pas visées par la réglementation actuelle), imposer le port d'équipements de protection respiratoire, même si les valeurs limites existantes sont par ailleurs respectées.

#### 11 - Prévoir un "plan de gestion" des immeubles à risques.

## Sommaire du document -

### ▲ Première partie - Résumé du rapport scientifique

1. Introduction	Page 4/37
2. Etudes expérimentales par inhalation	Page 6/37
2.1. Validité de la méthode	Page 6/37
2.2. Résultats de ce type d'études pour l'amiante	
2.3. Résultats de ce type d'études pour les fibres minérales vitreuses artificielles (FMA)	Page 7/37
3. Etudes épidémiologiques	
3.1. Amiante	Page 8/37
3.1.1. Cancer pulmonaire	Page 9/37
3.1.2. Mésothéliome	
3.2. Fibres minérales vitreuses artificielles	Page 10/37
3.2.1. Fibres de verre	Page 11/37
3.2.2. Laines de roche et de laitier	Page 12/37
3.2.3. Fibres céramiques réfractaires	Page 12/37
3.2.4. Globalement	Page 13/37
3.2.5. Controverses actuelles	
4. Autres études	Page 13/37
5. Conclusions	Page 14/37

### ▲ Deuxième partie - Propositions du G2SAT et commentaires

1. Classification - Etiquetage - Limitations d'emploi - Réglementation	Page 17/37
2. Favoriser les évolutions améliorant la prévention	Page 17/37
3. Valeurs limites	Page 21/37
4. Connaissance et suivi des fibres	Page 22/37
5. Recherche	Page 23/37
6. Biopersistance, composition chimique et indicateurs connexes	Page 25/37
	Page 26/37

### ● Annexes

Annexe 1 - Rapport scientifique du G2SAT.  
Ce rapport est sous la forme d'une pièce jointe.

Annexe 2 - Classification et diamètre des fibres - Eléments d'appréciation

Page 29/37

Annexe 3 - Schéma possible de classification des fibres

Page 32/37

Annexe 4 - Utilisations de l'amiante, de fibres céramiques  
et de fibres de substitution

Page 33/37

Annexe 5 - Biopersistance et indices connexes

Page 36/37

Annexe 6 - Sur l'évolution éventuelle des VLEP

Page 38/37

---

### Avertissement

Ce rapport présente un état résumé de la question du point de vue scientifique, ainsi que des suggestions, avis et commentaires émanant de membres du G2SAT (cf. note liminaire).

En raison de la complexité de la question, des délais nécessaires à l'instruction, à l'examen du dossier et des documents présentés par divers participants, à la rédaction du rapport lui-même, et en raison de demandes de modifications ou d'ajouts effectuées jusqu'au moment de son envoi au Ministère du travail, il est possible que ce rapport ne réponde pas entièrement à l'attente de tous les membres du groupe. Il pourrait donc susciter quelques mises au point ou réactions critiques. Ceci est naturel, en particulier pour les études les plus récentes, non stabilisées pour la plupart, interprétées différemment par différentes personnes. L'interprétation du rapporteur n'en est qu'une parmi d'autres et est, tout autant que d'autres, susceptible d'évoluer en fonction de publications à venir. Elle s'efforce simplement de ne pas confondre conjectures et hypothèses, et de ne pas assimiler les hypothèses à des faits.

Le rapporteur fait également état d'opinions ou de suggestions de membres du groupe. Il présente ses excuses à ceux dont il aurait, bien involontairement et malgré le soin qu'il a apporté à la rédaction, déformé ou mal présenté les propos.

## Première partie - Résumé du rapport scientifique

### 1. Introduction

L'amiante est un matériau naturel, minéral et fibreux, utilisé depuis l'antiquité. Son coût faible et ses propriétés physico-chimiques remarquables (légèreté, résistance mécanique, thermique et chimique, isolant phonique) ont conduit à son exploitation industrielle à partir des années 1870. Malheureusement, l'amiante forme très facilement des fibres extrêmement fines, invisibles à l'œil nu, susceptibles d'être aéroportées, inhalées et déposées dans les voies pulmonaires. Les diamètres des fibrilles élémentaires sont d'environ 0,035  $\mu\text{m}$  pour le chrysotile, et 0,1 à 1  $\mu\text{m}$  pour les amphiboles (amosite et crocidolite). La longueur des fibres peut dépasser 200  $\mu\text{m}$ .

La limite supérieure de diamètre aérodynamique pour lequel une fibre est susceptible d'être déposée dans le poumon profond humain est d'environ 3,5  $\mu\text{m}$ . Ce sont les fibres de moins de 1  $\mu\text{m}$  de diamètre aérodynamique qui présentent la probabilité maximale de dépôt dans la région alvéolaire. Les fibres de longueur supérieure à 20  $\mu\text{m}$  se déposent plus naturellement aux embranchements des bronches, par impaction. Les fibres ne restent pas toutes à l'endroit où elles se sont déposées; une partie est déplacée après phagocytose par un macrophage ou par d'autres mouvements. C'est le phénomène dit de translocation, dont tous les mécanismes ne sont pas bien connus, et qui explique la présence possible de fibres jusque dans la plèvre, les canaux et ganglions lymphatiques, et même dans le sang et l'urine.

Les propriétés toxiques redoutables de l'amiante pour le poumon étaient mises en évidence dès les années 1900 pour la fibrose (effet lié à de fortes expositions), mais plus tardivement pour les autres affections : cancers broncho-pulmonaires (avec des temps de latence de plusieurs dizaines d'années), plaques pleurales (épaississements locaux de la plèvre), mésothéliomes (cancers rares, fortement liés à l'exposition à l'amiante, avec également de très longs temps de latence). L'amiante est un cancérigène pour l'homme, sans qu'il soit possible de dire avec certitude s'il existe des niveaux d'exposition n'entraînant qu'un risque cancérigène non séparable du "bruit de fond". L'effet synergique du tabac (c'est à dire aggravant l'atteinte, raccourcissant les temps de latence ou augmentant la prévalence des effets cancérigènes pour le poumon) est également reconnu.

De nombreux produits de substitution potentielle à l'amiante, fibreux et non fibreux, existent ou ont été mis sur le marché à partir des années 1940 (figure 1, ci-après). Le présent rapport n'examine que les fibres de substitution collectivement désignées "Fibres minérales artificielles" (FMA).

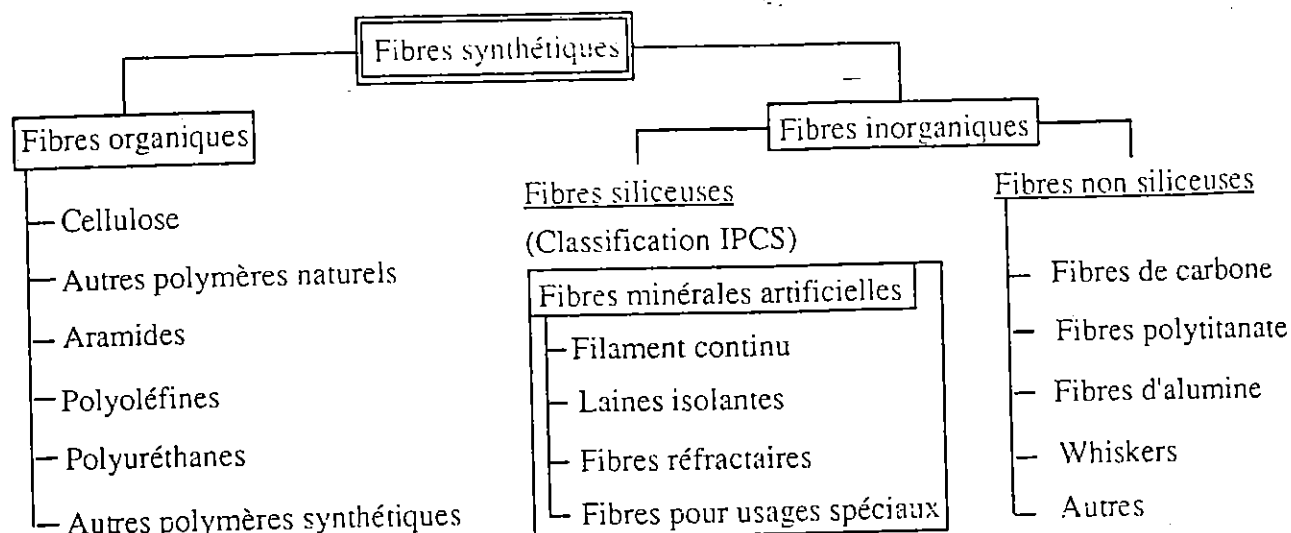


Figure 1. Classement général possible des fibres synthétiques.

Catégorie de fibres	Diamètre nominal (µm)	Fabrication
- Filament continu (verre)	6 à 15	Par étirage.
- Laines isolantes (de verre, de roche, de laitier)	2 à 9	Par centrifugation ou centrifugation / soufflage.
- Réfractaires (céramiques et autres)	1,2 à 3	Par soufflage / filage ou au "spinner"
- Microfibres de verre à usages spécifiques	0,1 à 3	Par étirage à la flamme

Catégories de FMA, diamètres nominaux et méthodes de fabrication..

Les diamètres réels des FMA sont largement répartis autour de la valeur nominale.

De nombreuses études expérimentales *in vitro* et sur animaux de laboratoire ont permis de soupçonner que les propriétés toxicologiques de l'amiante sont liées à un ensemble de paramètres plus ou moins interdépendants, essentiellement longueur et diamètre des fibres, et durabilité en milieu pulmonaire (biopersistance). D'autres paramètres jouent aussi un rôle, par exemple les propriétés de surface (parmi lesquelles la présence de fer disponible à l'état d'oxydation + 2) ou la dissolution de certaines espèces minérales (comme le relargage du magnésium en milieu acide pour le chrysotile). Le mécanisme de la cancérogénèse est très complexe, faisant intervenir des phénomènes en phase hétérogène (catalyse en surface par exemple), des molécules chimiques émises par les cellules présentes en milieu pulmonaire (telles que cytokines et espèces activées de l'oxygène), et sans doute aussi des facteurs génétiques.

En raison même des similitudes plus ou moins grandes avec l'amiante, et de la crainte de ce qu'on appelle parfois "l'effet fibre", des études scientifiques cherchent à savoir si les fibres minérales artificielles de substitution proposées pour divers usages sur le marché (fibres de verre, de laine de roche et de laitier, fibres céramiques réfractaires) n'auraient pas en commun avec l'amiante certains des effets toxiques qu'elle exerce au niveau pulmonaire. Les études expérimentales sur animaux et les études épidémiologiques ont apporté des connaissances très importantes, souvent



complétées par d'autres études fondamentales (comme les expériences *in vitro* ou les méthodes d'injection intracavitaires).

## 2. Etudes expérimentales par inhalation

### 2.1. Validité de la méthode

Ces études sont les plus appropriées, a priori, parce que reproduisant les caractéristiques essentielles de l'exposition humaine : inhalation, pénétration dans l'appareil pulmonaire (avec sélection en fonction des longueur et diamètre), intervention des processus de défense et d'épuration pulmonaire, effets fonction de la dose, du temps d'exposition et de périodes sans exposition.

Ainsi, sur le rat exposé par inhalation ont été régulièrement observées des incidences accrues de carcinomes bronchiques et de mésothéliomes pleuraux; cet animal est donc un modèle expérimental acceptable d'étude des effets potentiels de l'amiante sur l'homme, du moins sur le plan qualitatif, avec l'avantage de temps de réponse relativement brefs et de coûts limités par rapport à l'utilisation de primates, par exemple.

Ces études restent critiquables dans l'absolu, dans la mesure où l'animal d'expérience ne peut pas être substitué à l'homme, en raison de multiples différences anatomiques, biologiques et physiologiques. Déjà certaines fibres susceptibles d'atteindre le poumon profond chez l'homme ne sont pas inhalables par le rat. Par ailleurs, les branchements des bronches du rat sont asymétriques, et les bronchioles terminales donnent directement dans les sacs alvéolaires, sans bronchioles respiratoires. Au contraire, l'homme présente un système de branchements relativement symétriques et un réseau développé de bronchioles respiratoires. L'importance de ces différences tient au fait que, chez l'homme, les dépôts et lésions primitives se produisent aux intersections, tandis qu'elles surviennent aux bifurcations débouchant dans les sacs alvéolaires chez le rat. Chez le hamster on observe, au contraire du rat, une certaine insensibilité aux effets pulmonaires, mais une grande propension à la formation de mésothéliomes, plutôt rares chez le rat.

Certains critiquent aussi ces études parce que, à leur avis, le rat est nettement moins sensible que l'homme aux effets de l'amiante, et que ses mécanismes de réponse biologique ne semblent pas toujours suffisamment proches de ceux observés chez l'homme pour pouvoir être transposés.

### 2.2. Résultats de ce type d'études pour l'amiante

Parce que la cancérogénicité de l'amiante pour l'homme a été reconnue en premier, les études expérimentales ont été conduites plutôt pour comprendre la pathogénèse que pour évaluer le potentiel cancérogène. C'est cette raison qui explique que, pour diverses expériences, le nombre d'animaux par groupe exposé ait été restreint, ou qu'il n'y ait eu qu'un seul niveau d'exposition, ou que la période d'observation ait été

insuffisante pour définir l'incidence relative de divers types de cancers. Beaucoup d'essais ont également été effectués avec des échantillons de fibres dont la longueur moyenne était insuffisante (selon plusieurs, c'était le cas pour les échantillons UICC). Par ailleurs, les techniques de génération des aérosols ont fait de considérables progrès, et très peu d'études anciennes atteignent les normes jugées actuellement nécessaires pour une étude de cancérogénicité par inhalation. Il résulte de tout cela qu'on ne dispose pas d'un ensemble optimum de données expérimentales pour l'amiante.

Dès la fin des années 40, des expériences montraient que les fibres d'amiante courtes provoquaient significativement moins de fibrose pulmonaire que les longues. La difficulté de préparer des quantités suffisantes d'aérosols de fibres aux dimensions convenables (le broyage ne permettant pas d'éliminer toutes les fibres longues, les plus actives) a retardé les études systématiques. Ce n'est qu'en 1986 que Davis et collaborateurs purent comparer un échantillon d'amosite, dont presque toutes les fibres étaient de longueur inférieure à 5 microns, à un autre non traité, contenant de nombreuses fibres longues. L'échantillon à fibres courtes ne provoqua par injection aucune fibrose et un seul mésothéliome à la dose maximale, alors que celui à fibres longues se montra fortement pathogène. La démonstration la plus frappante fut réalisée par l'équipe de Wagner avec des échantillons d'ériionite : l'incidence des mésothéliomes, de presque 100 % avec un échantillon normal, se révéla nulle avec un échantillon de fibres courtes.

L'importance de la durabilité en milieu biologique fut soupçonnée à cause des potentiels cancérogènes différenciés, pour l'homme ou l'animal, des divers types d'amiante. Il a été démontré que le chrysotile est nettement plus facilement éliminé du poumon humain que les autres formes. Par ailleurs, il ne présente pratiquement plus d'activité cancérogène (par injection intracavitaire) après attaque acide, laquelle dissout la majorité du magnésium.

Plusieurs études ont montré une relation approximativement linéaire entre l'incidence des cancers pulmonaires et la dose inhalée. Cependant, après de courtes périodes d'exposition (1 jour), l'incidence observée était supérieure à ce que prévoit la linéarité. Dans 2 études, des mésothéliomes ont été observés seulement dans les groupes exposés pour les plus courtes durées. Dans d'autres études, ils semblent se produire surtout pour les animaux ayant reçu les doses les plus fortes.

### 2.3. Résultats de ce type d'études pour les fibres minérales vitreuses artificielles (FMA)

Dans les études entreprises ces dernières années pour étudier les effets pulmonaires potentiels sur l'animal des FMA, les fibres ont été spécialement sélectionnées pour leur inhalabilité. Les animaux étaient exposés à un échantillon de fibres très fortement enrichi en fibres fines et, en ce sens, non représentatif de la fabrication réelle, mais qui cherchait à reproduire l'aérosol possible, à des concentrations très élevées, dans le but d'une meilleure mise en évidence du risque.

Dans toutes ces expériences - laines de verre (LV), de roche (LR), de laitier (LL) et fibres céramiques réfractaires (FCR) avec, pour certaines, des expositions témoins à l'amiante - on observe, à cessation de l'exposition, une tendance des animaux à la récupération : réduction des réactions d'inflammation, des microgranulomes, du degré de bronchiolisation. Les fibroses ne régressent pas, mais ne progressent pas non plus, sauf si l'exposition a atteint une durée suffisante (ce qui peut suggérer l'existence d'une charge pulmonaire critique). L'élimination des fibres déposées dans le poumon continue, et est très nette pendant ces périodes; elle est beaucoup plus marquée pour les FMA que pour l'amiante (par exemple - 90 à - 95 % à comparer à - 25 %).

Globalement, laines de verre, de roche et de laitier ne présentent pas de différences toxicologiques significatives à l'exception des fibroses, notées pour la seule laine de roche à partir de  $16 \text{ mg.m}^{-3}$ . L'amiante (crocidolite) forme plus d'adénomes, plus de carcinomes et, seule, des mésothéliomes. A noter que les fibres d'amiante sont (environ 3 fois) plus fines et nettement (20 fois ou plus) plus nombreuses que les autres, mais aussi plus courtes, .

Certains auteurs considèrent que les fibres de verre devraient être considérées comme cancérogènes; d'autres répondent que leurs analyses statistiques ne sont pas valides parce qu'ils ont regroupé les groupes témoins à partir d'études différentes. On peut également s'interroger sur la validité de regroupement de données hétérogènes (fibres et niveaux d'exposition différents). Ces divergences ne sont pas résolues.

Les fibres céramiques semblent comparables entre elles dans ces essais. Elles n'induisent sans doute pas (de façon statistiquement significative) d'adénome, peut-être pas de carcinome (sauf à très hautes concentrations), mais provoquent des mésothéliomes avec une incidence expérimentale comparable voire supérieure (à hautes doses) à celle de l'amiante (chrysotile). Les fibres de cette dernière sont (environ 10 fois) plus fines et nettement (500 fois ou plus) plus nombreuses, mais aussi plus courtes.

Au vu des résultats de l'expérimentation animale, les FCR sont cancérogènes et fibrosantes par inhalation.

### 3. Etudes épidémiologiques

#### 3.1. Amiante

##### 3.1.1. Cancer pulmonaire

La période moyenne de latence entre la première exposition professionnelle à l'amiante et l'apparition d'un cancer pulmonaire est d'environ 34 ans (étendue de 14 à 57 ans, probablement moins de 10 % des cas présentent une latence inférieure à 20 ans). Cette latence s'allonge sensiblement et peut dépasser 60 années pour des expositions non professionnelles.

Huit études dans lesquelles les expositions individuelles ont été estimées ont montré des relations approximativement linéaires entre l'exposition et la réponse. Cependant, les pentes étaient fortement différentes, semblant montrer une tendance en fonction du procédé industriel. Les plus faibles pentes étaient observées pour les mineurs et les travailleurs des produits de friction, les plus fortes pour les travailleurs de l'industrie textile.

Selon l'OMS, il n'est pas facile de dire si le chrysotile, le crocidolite et l'amosite présentent un potentiel cancérigène différencié pour le poumon. Les expositions professionnelles se produisent dans des circonstances différentes et, à l'exception des mines et du broyage, on se trouve souvent en présence de mélanges. De plus, les comparaisons peuvent être faussées en raison de facteurs de risque mal connus (caractéristiques dimensionnelles des fibres et leurs répartitions, niveaux d'exposition, tabagisme, exposition aux silices cristallines ou à d'autres aérosols, etc) et possiblement différents.

Certains auteurs, dans un ré-examen récent de la question, concluent que les risques de cancer pulmonaire sont similaires, si on compare les expositions en nombre de fibres, pour le chrysotile, l'amosite et le crocidolite. "L'hypothèse amphiboles" ne semble actuellement devoir être retenue que pour ce qui se rapporte au mésothéliome.

### 3.1.2. Mésothéliome

Les études épidémiologiques montrent que l'apparition de mésothéliomes, et sans doute aussi de carcinomes pulmonaires, est plus fortement corrélée à la présence des amphiboles, crocidolite et amosite, qu'à celle du chrysotile. Il a été montré, depuis, que le chrysotile est nettement plus facilement éliminé du poumon humain que les autres formes. Il n'y a pas d'accord sur l'importance de la différence des risques. A l'extrême, on pourrait se demander si l'exposition au chrysotile n'entraîne qu'un risque négligeable de mésothéliome. Le nombre de cas diagnostiqués parmi les travailleurs des mines du Québec semble prouver le contraire, mais il a été avancé qu'ils pourraient être dus à la présence de trémolite; celle-ci représente environ 1,5 % par rapport au chrysotile, mais elle constitue souvent une large proportion des fibres longues retrouvées dans les poumons à l'autopsie. Il n'est donc pas possible d'affirmer que le risque mésothéliome est négligeable suite à l'exposition au chrysotile.

Un certain nombre d'experts estime que la probabilité d'un mésothéliome dû au chrysotile est faible à très faible, mais qu'elle augmente en cas de très fortes expositions (en principe maintenant disparues) ou d'expositions mixtes (présence d'amphiboles). A titre d'exemple, certains ont évalué les risques relatifs, en tenant compte de la clairance relativement rapide du chrysotile, dans l'ordre : 9,1 (crocidolite > 10  $\mu\text{m}$ ), 5,2 (amosite > 10  $\mu\text{m}$ ) et au plus 0,01 (chrysotile < 10  $\mu\text{m}$ ).

Des observations *post mortem* sur des personnes exposées et témoins ont montré que les fibres sont distribuées de façon très hétérogène dans la plèvre, et dirigées dans des points précis où elles se concentrent, pouvant atteindre là des concentrations égales ou supérieures à celles dans le parenchyme pulmonaire, avec des concentrations très

faibles ou indétectables à quelques centimètres de distance. Le diamètre mesuré des fibres était de  $0,19\ \mu\text{m}$ , et plus de 60 % des fibres étaient de longueur inférieure à  $5\ \mu\text{m}$  (10 % de fibres de longueur supérieure à  $8\ \mu\text{m}$ ).

### 3.2. Fibres minérales vitreuses artificielles

Les études épidémiologiques récentes les plus importantes pour évaluer le potentiel cancérigène éventuel des fibres de verre, de laine de roche ou de laitier ont été menées sur 21.967 travailleurs dans 13 usines de 7 pays d'Europe, et aux Etats-Unis sur 16.661 travailleurs dans 17 usines de production de laines de roche, laitier ou verre et de filament continu. Deux études de moindre dimension ont concerné 2.557 travailleurs d'une usine de laine de verre en Ontario, et 1.374 travailleurs de laine de verre en France. Une étude suédoise a porté sur 135.026 travailleurs du bâtiment exposés de façon intermittente à ces divers types de fibres. D'autres données se rapportent à des sous-cohortes.

#### 3.2.1. Fibres de verre

Dans la cohorte des ouvriers de production de laine de verre située aux Etats-Unis, l'exposition moyenne aux fibres de verre de diamètres inférieurs à 3 micromètres a été estimée à environ 0,03 f/ml (soit 30 f.l<sup>-1</sup>). Cette valeur cache en fait de grandes disparités selon les situations.

Les taux de mortalité par cancer des voies respiratoires étaient augmentés de façon non significative par rapport aux taux de mortalité nationaux ou locaux. Pour les ouvriers dont la première exposition remontait à plus de 20 ans, aucune mortalité significative par cancer des voies respiratoires n'a été rapportée pour les usines ne fabriquant que de la fibre de verre, mais elle était significativement augmentée pour les ouvriers des usines fabriquant à la fois de la laine de verre et des filaments continus. Une tendance croissante mais non significative, en fonction du temps passé depuis la première exposition, a été rapportée pour les ouvriers de la laine de verre exposés au moins une fois aux fibres de petits diamètres. Aucune relation n'a été mise en évidence en fonction de la durée de l'exposition ou de l'exposition cumulée.

Dans la sous-cohorte européenne des ouvriers produisant des fibres de verre, les taux globaux de mortalité par cancer pulmonaire étaient augmentés de façon significative par rapport aux taux nationaux, mais non par rapport aux taux locaux. Pour les ouvriers de la laine de verre exposés pour la première fois plus de 20 ans auparavant, la mortalité par cancer pulmonaire était également augmentée. Aucune tendance significative n'a été observée en fonction du temps depuis la première exposition ou en fonction des phases techniques du développement industriel.

On a observé dans l'étude canadienne une mortalité significativement augmentée par cancer pulmonaire chez les travailleurs de la laine de verre. Cependant, il n'y avait

aucune relation avec la durée d'emploi ou le temps passé depuis la première exposition.

On n'a trouvé aucune relation apparente entre la mortalité par maladies non cancéreuses des voies respiratoires et l'exposition aux fibres de verre.

Dans leur conclusion après actualisation des données relatives aux cohortes européennes, Boffetta et al. (1995) concluent que, pour les fibres de verre, "le relatif excès des cancers pulmonaires est nettement réduit après application aux taux nationaux de mortalité de facteurs d'ajustement locaux, et ne présente pas de relation avec la durée d'emploi ni le temps depuis la première embauche".

### 3.2.2. Laines de roche et de laitier

Dans une étude transversale de la cohorte des ouvriers exposés aux laines de roche et de laitier, une augmentation significative des cancers des voies respiratoires a été rapportée, après contrôle portant sur la consommation de tabac. L'exposition moyenne des ouvriers étudiés aux Etats-Unis a été estimée à 0,353 f/ml pour les fibres de diamètre inférieur à 3 micromètres.

Dans la cohorte européenne, un accroissement non significatif de mortalité par cancer pulmonaire a été observé dans la cohorte exposée à la laine minérale, que ce soit par rapport aux taux de mortalité locaux ou nationaux. Pour les ouvriers de la laine minérale exposés pour la première fois 20 ans ou plus auparavant, un accroissement non significatif de mortalité par cancer pulmonaire a été trouvé. Cependant, dans les phases de production anciennes et intermédiaires (où l'exposition a probablement été plus marquée), un accroissement significatif de mortalité par cancers pulmonaires a été rapporté pour les ouvriers exposés pour la première fois 20 ans ou plus auparavant.

L'actualisation récente effectuée par le CIRC (Boffetta et collaborateurs, 1995) révèle des SMR, pour les cancers broncho-pulmonaires et sur la base de taux nationaux, de 127 à 137, statistiquement significatifs, pour la cohorte globale et pour les travailleurs exposés aux laines de verre ou de roche; la significativité n'est pas atteinte pour le filament continu. Sur la base de taux locaux, les SMR sont, pour la laine de verre, de 112 (statistiquement non significatif) et, pour la laine de roche, de 139 (statistiquement significatif). Pour cette dernière, le test de tendance en fonction de la durée d'emploi est à la limite de la significativité ( $P = 0,05$ ).

Selon les auteurs, "plusieurs caractéristiques sont compatibles avec une relation causale entre l'emploi dans les FMA et un risque accru d'incidence et de mortalité par cancer pulmonaire. L'accroissement de ces 2 paramètres peut difficilement être expliqué par le seul hasard". Ils concluent que "des données complémentaires sont nécessaires pour conclure plus clairement sur l'existence d'un lien causal possible entre l'exposition aux laines de roche et laitier et le cancer pulmonaire (...), en réalisant maintenant une analyse cas-témoins, dans la sous-cohorte laines de roche et de laitier, traitant les questions du facteur de confusion par le tabagisme et des autres

expositions professionnelles, et évaluant de façon aussi précise que possible les expositions individuelles passées aux fibres alvéolaires".

### 3.2.3. Fibres céramiques réfractaires (FCR)

Aucune étude épidémiologique de mortalité des ouvriers exposés aux FCR n'a été réalisée; on ne peut donc entreprendre actuellement aucune évaluation de la mortalité dans ce domaine.

Une étude de morbidité a été menée sur 708 ouvriers répartis dans 7 usines (France, Grande-Bretagne, Allemagne); le temps moyen d'emploi était de 10,2 années et l'exposition cumulée s'étendait de 0 à 23 f.ans.ml<sup>-1</sup> (fibres par millilitre x nombre d'années). L'étude conclut, après ajustements pour tenir compte des facteurs de confusion, à un probable effet des fibres céramiques sur la fonction respiratoire des fumeurs et anciens fumeurs.

Une étude portant sur 5 usines américaines productrices de fibres céramiques a trouvé une association statistiquement significative ( $P = 0,002$  après correction relative à l'exposition à l'amiante) entre le temps passé depuis l'emploi en production et la présence de plaques pleurales. Le risque était lié à la durée.

### 3.2.4. Globalement

Selon Douglas, les principales conclusions sont les suivantes :

- Aucun risque de mésothéliome ou de fibrose n'a été objectivé sous forme de SMR ou SIR élevés dans les cohortes exposées aux fibres de verre, roche ou laitier;
- Pour le cancer pulmonaire, les SMR étaient comparables dans les différentes études (160 à 264 pour le crocidolite et, pour les fibres de roche ou laitier, 125 à 257 dans les études européennes et 131 à 158 dans les études américaines). Les auteurs des études sur les fibres de verre, roche ou laitier affirment que les différences tabagiques entre exposés et témoins n'expliquent pas l'excès des cancers. Pour leur part, les auteurs des études sur le crocidolite ont avancé qu'une partie de l'excès mesuré de cancers pourrait être attribué à un tabagisme marqué dans leur cohorte.
- Les évaluations des doses cumulées n'ont pu être qu'approximatives, les doses réelles étant vraisemblablement surestimées pour les fibres de verre, roche ou laitier, et sous-estimées (d'un facteur qui pourrait atteindre 10) pour le crocidolite.
- Si on suppose valides les comparaisons entre études des SMR et des doses en nombre de fibres, les fibres de verre, roche ou laitier sont nettement plus cancérigènes pour le parenchyme pulmonaire que le crocidolite. Cette conclusion n'est pas cohérente avec ce que l'on sait des toxicités expérimentales comparées de ces fibres et du crocidolite, des différences entre diamètres des fibres, et de l'absence de mésothéliomes et de pneumoconioses.

- Une explication plus rationnelle de l'élévation des SMR pour les cohortes exposées aux fibres de verre, roche ou laitier, serait que les habitudes tabagiques, le faible statut socio-économique des travailleurs dans les années 40 - 50, et un environnement de travail généralement médiocre et pollué se sont combinés pour provoquer ces excès, plutôt que les fibres par elles-mêmes.

Le même Douglas estime de plus que la complexité des facteurs de confusion possibles rend très peu probable une meilleure exploitation des informations relatives aux cohortes exposées aux Etats-Unis et en Europe.

### 3.2.5. Controverses actuelles

Des publications récentes (par exemple Chiazzè et al., 1995; Marsh, 1995) tendent à montrer qu'une correction plus fine du tabagisme ramènerait les SMR à des niveaux voisins de ceux des populations témoins. Cependant :

- les corrections proposées (Chiazzè et al., 1995) sont fondées sur des données incomplètes du tabagisme des populations locales et nationales (et non celles de la cohorte réelle, mal connues);
- le risque d'erreur de classification entre fumeurs et non-fumeurs reste présent (la stratification sur le paramètre tabagisme est hors d'atteinte);
- les SMR calculés restent très sensibles à toute modification de cette classification, ou à l'exclusion de cas positifs d'étiologie incertaine.

Il est possible, malgré les efforts d'évaluation plus objective et plus fine de ce facteur de confusion entrepris ou à entreprendre, qu'on en reste finalement à l'appréciation de Douglas rappelée ci-dessus.

Marsh a ré-examiné deux sous-cohortes exposées aux laines de roche et de laitier. Un total de 1.018 décès a été enregistré. Pour la première cohorte (3035 ouvriers) est observé un SMR de 117 (71 décès; non statistiquement significatif au risque de 5 %), et une analyse statistique détaillée révèle l'hétérogénéité des risques entre usines, mais aucune association statistiquement significative avec la race, l'âge à l'embauche, le temps passé depuis le premier emploi ou l'ancienneté.

Pour la seconde (443 ouvriers), le SMR "toutes causes" est de 102 (210 décès; taux de mortalité locaux). Il y a un excès statistiquement significatif de cancers du système respiratoire. Il n'y a pas de relation apparente avec l'ancienneté, mais un gradient positif est observé avec le temps passé depuis le premier emploi. Un excès statistiquement significatif (SMR = 153; 20 décès) est observé pour les maladies respiratoires non cancéreuses, mais il n'apparaît pas lié à l'ancienneté ou au temps passé depuis le premier emploi. Les excès constatés dans cette cohorte pourraient être associés à l'utilisation connue de l'amianté dans l'usine; aucun mésothéliome n'a cependant été relevé.



#### 4. Autres études

Des travaux *in vitro* ont montré que la cytotoxicité et la génotoxicité des fibres vitreuses et des fibres d'amiante sont fortement liées à leur longueur. Ces résultats sont recoupés par les essais d'injection intracavitaires de Stanton et collaborateurs et de Pott et son équipe. Ces travaux montrent que, quel que soit le minéral (amiante ou autres minéraux fibreux), l'apparition de mésothéliomes après injection intrapleurale ou intrapéritonéale est liée au nombre des fibres de longueur supérieure à 8 microns et de diamètre inférieur à 0,25 microns. Dans leurs conditions expérimentales, les fibres de verre étaient presque aussi fortement cancérogènes que celles d'amiante, et aucun minéral comportant des fibres longues et fines ne donnait de résultat négatif.

Le principal avantage des méthodes d'instillation ou d'implantation est la possibilité d'administrer relativement facilement et à peu de frais une quantité donnée de fibres à un emplacement défini. L'inconvénient est qu'on délivre en une seule fois une dose importante, ce qui n'a rien à voir avec l'arrivée progressive de fibres au poumon, même dans les conditions d'inhalation les plus caricaturales. Les mécanismes normaux de défense et d'élimination sont court-circuités. De plus, des fibres sont déposées en un lieu où elles n'auraient pas pu toutes parvenir dans les conditions normales.

Ces techniques d'injection amplifient la réponse tissulaire aux fibres, en excédant ou court-circuitant les mécanismes de clairance. C'est pourquoi il est important de vérifier si fibrose et néoplasmes dépendent des mêmes paramètres lorsque les fibres sont inhalées.

#### 5. Conclusions

L'épidémiologie a montré que l'amiante est pour l'homme un cancérogène pulmonaire. Il n'en est pas ainsi pour les fibres minérales artificielles, mais on peut penser, en particulier pour les fibres céramiques réfractaires (silice - alumine) biopersistantes, que le caractère relativement récent de la production industrielle ne permet pas un recul suffisant pour en juger valablement.

Certains facteurs influencent la réponse à l'effet cancérogène, notamment l'usage du tabac (synergie), mais aussi l'inhalation en grande quantité d'autres aérosols alvéolaires insolubles, même non connus pour leur pathogénicité. Pour ce qui est du mésothéliome, la fibre doit être transportée à la plèvre et il est vraisemblable qu'interviennent des facteurs autres que sa géométrie, par exemple des propriétés de surface.

D'une façon générale, les fibres minérales artificielles (FMA) n'ont pas toutes leurs propriétés en commun avec l'amiante, en particulier :

- leurs diamètres géométriques sont plus importants que ceux des fibres d'amiante (à l'exception de ce qu'on appelle les micro-fibres, actuellement peu diffusées en Europe). Il en résulte, à masse identique, un moindre nombre de FMA dans l'atmosphère que de fibres d'amiante;

- leur biopersistance en milieu pulmonaire est plus faible, surtout comparée à celles du crocidolite et de l'amosite (le chrysotile est la variété d'amiante la moins biopersistante);
- à la différence de l'amiante, les fibres les plus fines et les plus longues, que l'on pense les plus dangereuses, subissent en milieu pulmonaire des cassures transversales et disparaissent;
- elles ne peuvent pas se séparer longitudinalement en fibres de plus petits diamètres;
- elles ne sont pas cristallines.

C'est en raison de ces différences que l'on peut envisager la substitution de FMA à l'amiante, chaque fois que c'est techniquement possible. Les décisions concrètes restent souvent très difficiles à prendre notamment en raison :

- des propriétés toxicologiques a priori défavorables des fibres biopersistantes;
- de l'évolution technique rapide de leurs formulations et propriétés;
- de la méconnaissance des mécanismes extrêmement complexes de la cancérogénèse par les fibres;
- de l'intrication profonde des facteurs techniques et économiques;
- de l'hétérogénéité de nos connaissances des propriétés des divers types de fibres industrielles.

Pour répondre, malgré toutes ces difficultés, aux souhaits de personnes du terrain d'une présentation simple qui puisse aider à orienter des choix, on peut, à partir de l'ensemble des données actuelles, proposer un tableau positionnant qualitativement, par ordre de toxicités décroissantes, les fibres d'amiante et les fibres minérales vitreuses artificielles.

Fibres inhalables de :	Appréciation qualitative du risque
Amiante	Provoque chez l'homme des cancers pulmonaires et de la plèvre, des fibroses pulmonaires, ainsi que des plaques pleurales.
Fibres céramiques réfractaires	Provoquent chez l'animal d'expérience des cancers pulmonaires et de la plèvre, et des fibroses pulmonaires. Des plaques pleurales ont été rapportées chez l'homme.
Laines de roche	Provoquent des fibroses pulmonaires chez l'animal d'expérience, aux forts niveaux d'exposition.
Laines de laitier, laines de verre	Ne provoquent pas de fibrose pulmonaire chez l'animal d'expérience, même à forte exposition.

Toxicités comparées, par ordre décroissant de risque cancérogène, de l'amiante et des fibres minérales vitreuses artificielles.

Il est clair actuellement que les facteurs de dimension, biopersistance et propriétés de surface des fibres jouent un rôle important dans les mécanismes menant aux fibroses et aux tumeurs pulmonaires.

D'un point de vue préventif, il semble avisé de suivre et d'approfondir, au besoin par des programmes scientifiques volontaires, les connaissances relatives à toutes les fibres utilisées à l'échelle industrielle.

## Deuxième partie - Propositions du G2SAT et commentaires

Il ne semble pas possible à court terme de concilier l'optimisation des propriétés utiles aux performances techniques (diamètre et longueur des fibres, légèreté, stabilité thermique, résistance mécanique, ...) et la diminution des effets toxicologiques. Il est donc nécessaire soit de renforcer la prévention (amélioration du suivi métrologique, adoption ou abaissement de valeurs limites d'exposition professionnelle, limitations d'emploi plus ou moins étendues, classement en catégories cancérogènes ...), soit d'évoluer vers des caractéristiques, plus acceptables du point de vue toxicologique, mais techniquement inférieures et souvent plus coûteuses. Telles sont les options générales présentées par le G2SAT.

Les propositions qui suivent (caractères droits) émanent de divers participants, parmi lesquels des représentants des industries concernées. Elles ont fait l'objet, en séance et/ou par courrier, de commentaires (italiques), rapportés pour éclairer des choix éventuels.

**Une amélioration des mesures de prévention est nécessaire dans tous les cas où des données épidémiologiques révèlent un risque excessif, après prise en compte des facteurs de confusion, quelles que soient les autres données.**

### 1. CLASSIFICATION - ETIQUETAGE - LIMITATIONS D'EMPLOI - REGLEMENTATION

#### **11 - Imposer des limitations d'emploi et/ou introduire des conseils d'utilisation pour les fibres céramiques. Exemples :**

111- La technique du flocage étant obligatoirement polluante, et la stabilité du flocage dans le temps jamais définitive, il faudrait interdire l'utilisation des fibres céramiques réfractaires actuelles pour cet usage.

*Selon l'ECFIA, "l'industrie n'est pas opposée à cette mesure puisqu'elle a elle-même, et de longue date, décidé de refuser de vendre à des utilisateurs dont on savait, ou soupçonnait, qu'ils appliquaient les FCR par flocage. La question est posée de savoir si le flocage devrait être interdit pour d'autres substances que les FCR".*

112 - Préparer, avec la participation des partenaires concernés (producteurs, utilisateurs, pouvoirs publics), un guide d'utilisation en fonction des catégories d'utilisateurs, par filière d'utilisation.

*L'ECFIA est d'avis que "des progrès pourront être faits, y compris très en aval de la production, bien davantage que par des mesures d'interdiction".*

113 - Les recommandations d'utilisation porteraient uniquement sur des applications de type industriel à haute température.

*L'ECFIA n'est pas favorable à une définition d'un seuil "haute température" (comme les 1000 °C proposés par M. Pézerat), arbitraire et peu pratique. Elle fait valoir "qu'il existe des applications industrielles pour lesquelles il n'existe pas de substituts à des températures inférieures à 1000 °C et pour lesquelles les FCR sont incontournables".*

*Un exemple a été cité en séance, celui des pots catalytiques. L'ECFIA précise que la tenue dans le temps des fibres dépend non seulement de leurs caractéristiques physiques, mais aussi de paramètres comme l'humidité ou la composition de l'atmosphère et leurs variations.*

*Etablir une liste exhaustive des applications dans lesquelles les FCR sont techniquement nécessaires, même en dehors de hautes températures, lui paraît à la fois très difficile et trop sujet aux évolutions des besoins du marché. L'ECFIA renvoie également aux guides d'utilisation qu'elle propose.*

## **12 - Les fibres céramique (silice - alumine) devraient être classées C2.**

121 - Si les FCR étaient classées C2, l'application du texte cancérogène existant permettrait d'assurer la prévention sans préparer un texte spécifique (qui risquerait de rendre la situation plus confuse, comme c'est le cas pour l'amiante).

*Avis émis par plusieurs participants du G2SAT. L'ECFIA est opposée à cette évolution. A son avis, la directive 67/548 n'est pas adaptée au cas des fibres en général, et il serait utile de disposer d'un texte spécifique. L'ECFIA souligne l'impact économique important pour elle d'une telle décision qui, de plus, ne favoriserait nullement la fabrication de fibres de plus gros diamètres (lesquelles permettent en principe d'abaisser les niveaux d'exposition aux fibres respirables; voir ci-dessous et annexe 2, page 27/37).*

122 - Envisager une classification C2/C3 fonction du diamètre géométrique nominal des fibres.

*Proposition émise et défendue par l'ECFIA, qui a proposé un diamètre de référence de 1 µm (voir l'annexe 2, page 27/37). L'ECFIA accompagne sa proposition de la mise en œuvre d'un programme spécialisé d'hygiène industrielle (mesures volontaires et aide aux utilisateurs; programme "CARE") dont les données et résultats (en particulier mesurages d'exposition individuelle) seraient à la disposition de ses clients et des partenaires intéressés.*

*Elle ajoute que "la proposition informelle de la Commission [européenne] consistant à classer l'ensemble des FCR en catégorie 2 jusqu'à un diamètre*

géométrique moyen de 6  $\mu\text{m}$  n'est pas réaliste et, de surcroît, ne contient aucune mesure d'incitation aux producteurs à fabriquer des fibres de diamètre géométrique moyen plus gros dont on sait qu'elles génèrent moins de poussières respirables que les fibres fines".

Un membre du G2SAT souligne que l'homme est exposé à, et inhale, des fibres de diamètre supérieur à 1  $\mu\text{m}$ , et que le risque potentiel en résultant ne peut être caractérisé par l'expérimentation sur des rongeurs, qui n'inhalent pas ces fibres. Dans ce contexte, il estime que la proposition de l'ECFIA n'est pas scientifiquement défendable.

L'ECFIA tient à préciser que cette limite n'est pas fondée sur des considérations toxicologiques, mais sur les capacités comparées des matériaux à émettre des poussières. Elle renvoie aux essais faits en laboratoire et aux mesurages effectués dans des usines, ainsi qu'à une publication qui doit paraître, probablement en juin 96, dans la revue "Staub" (voir aussi le rapport cité en fin d'annexe 2).

### **13 - La vente au grand public d'articles comportant des fibres céramiques réfractaires facilement accessibles et susceptibles d'en libérer dans des conditions normales d'utilisation devrait être interdite.**

Proposition émise par différents membres du G2SAT. L'ECFIA n'est pas favorable aux interdictions, parfois difficilement compréhensibles par le "grand public" (notion qui serait d'ailleurs à préciser). Elle pense nettement préférable d'agir par des recommandations d'utilisation, par l'information détaillée des fiches de données de sécurité, et par les guides complémentaires qu'elle propose par filière industrielle (cf. 112). Par ailleurs, elle souligne que les FCR sont normalement utilisées uniquement en contexte industriel.

Certains font remarquer que l'ECFIA ne maîtrise pas les utilisations faites par des revendeurs ou clients de ces revendeurs. La présence de FCR pourrait être, au besoin, indiquée. L'ECFIA précise qu'elle étiquette, de façon volontaire, les articles qu'elle commercialise et pourrait peut-être rendre cet étiquetage encore plus informatif.

### **14 - Interdire la manipulation en vrac de fibres céramiques (sauf mesures de protection comme pour l'amiante).**

Voir les mesures pratiques proposées par la CRAM de Bordeaux pour la mise en œuvre des laines minérales (donc pas toutes applicables aux FCR; voir note INRS ND 1907-150-93, annexe), sur lesquelles certains ont souhaité un examen spécifique pour évaluer à quel point elles sont passées dans la pratique. Parmi celles-ci :

141 - Utilisation de liants évitant la dispersion des fibres et d'inhibiteurs de poussières. Efforts de recherche pour améliorer dans le temps la tenue de ces liants et inhibiteurs.

142 - Promotion de produits de diamètre moyen élevé.

143 - Promotion de produits collés sur support à chaque fois qu'ils peuvent remplacer des produits en vrac.

144 - Retenir les procédés impliquant une libération de fibres et poussières aussi réduite que possible.

*Proposition émise par différents participants du G2SAT. Pour l'ECFIA, les situations visées (par la proposition 14) sont celles qui correspondraient au déflocage, alors qu'elle décourage systématiquement tout recours au flocage avec les fibres céramiques réfractaires(cf. 111).*

*Les fibres en vrac, à son avis, ne posent pas de problèmes spécifiques (moins que d'autres formes de FCR), car elles sont très longues (10 centimètres et plus). Elles n'engendrent donc de poussières inhalables que suite à des manipulations provoquant leur cassure mécanique. Les niveaux d'exposition individuelle mesurés lors de leur utilisation sont de l'ordre de 0,2 à 0,3 fibres par millilitre.*

*L'ECFIA renvoie donc aux guides d'utilisation qu'elle préconise par ailleurs (cf. 112), en fonction des industries. D'autre part, sa politique, soutenue par le programme "CARE" (cf. 122), est de diminuer autant que possible les expositions individuelles, même en-deça des valeurs limites. Les orientations proposées ci-dessus (141 à 144) vont d'ailleurs, à son avis, dans le bon sens. A propos des liants, il n'en existe pas actuellement qui tiennent à haute température; le procédé d'aiguilletage apporte sur ce point une solution de substitution.*

**15 - Proposer un schéma de classification applicable par principe à toutes les fibres inhalables; faire sur ce point, sous l'égide du Ministère du travail, des propositions à l'Union européenne.**

Voir l'annexe 3 (page 30/37).

*Proposition émise par différents participants du G2SAT. L'ECFIA comprend l'intérêt d'un tel schéma (ou de schémas analogues), qui donne un cadre de référence, mais en souligne les difficultés dans la pratique. Parmi celles-ci : a) le coût d'une expérimentation par inhalation est d'environ 8 millions de francs, insupportable pour une industrie de sa taille; b) à partir de quel seuil (qualitatif et quantitatif) de variation de composition faudrait-il envisager de nouvelles séries d'essais ? c) difficulté de la définition d'une dose maximale tolérée par les animaux dans le cas des aérosols; d) l'application du schéma ne donne aucune garantie définitive d'innocuité pour l'homme; e) il existe un risque de dérive vers ce qui*

ressemblerait à une "autorisation de mise sur le marché", dans un contexte qui n'a rien à voir avec l'industrie pharmaceutique; f) pendant les délais de réalisation et d'interprétation des études (au moins 30 mois), la production aura probablement sensiblement évolué ...

Certains ont évoqué à ce sujet l'introduction de critères de seuils de production pour l'application de certains tests.

**16 - Interdire la mise sur le marché de fibres dont la toxicité expérimentale (par inhalation chez le rat) est supérieure à celle des laines de verre ou de laitier.**

*Proposition reprise du corps du rapport joint en annexe. Elle est applicable à tous les types de fibres. L'ECFIA en souligne les difficultés d'application, en raison de la grande variabilité des réponses biologiques et des paramètres expérimentaux, et du coût des études d'inhalation.*

Voir aussi l'annexe 3 (page 30/37) et le paragraphe précédent.

**2. FAVORISER LES EVOLUTIONS AMELIORANT LA PREVENTION**

**21 - Améliorer l'adéquation des outils pour le travail des matériaux contenant des fibres, en premier lieu l'amiante-ciment. Les outils de coupe rapide sans dispositifs appropriés d'aspiration des fibres, ou travaillant à sec, devraient être proscrits. Une étude devrait définir les conditions de travail susceptibles de garantir le respect des niveaux d'exposition réglementaires.**

Demande d'un membre du G2SAT (qui pourrait être rapprochée de la suivante).

**22 - Proposer au CTN concerné par les fibres d'émettre des recommandations de manipulation sur chantiers.**

Proposition d'un membre du G2SAT.

**23 - Favoriser l'évolution vers la fabrication de fibres supposées moins dangereuses (diamètre supérieur à 10  $\mu$ m, biopersistance limitée)**

*Proposition de plusieurs membres du G2SAT; voir les difficultés liées aux questions du diamètre (cf. annexe 2) et de la biopersistance (cf. annexe 5).*



## 32 - Abaisser les valeurs limites pour les fibres :

Fibres de roche à 0,2 fibre par millilitre au 01/01/98  
Fibres de verre et laitier à 0,5 fibre par millilitre au 01/01/98  
Fibres de céramique à 0,1 fibre par millilitre au 01/01/98

*En sens contraire, M. H. Pézerat a proposé cette évolution, qui n'a suscité ni adhésion ni réfutation claires de la part du G2SAT, à l'exception des réactions de la profession (cf. ci-dessus) et des commentaires suivants :*

*a) "Il nous paraît essentiel que les valeurs limites d'exposition des fibres minérales artificielles reflètent les différences de toxicité. Il faut éviter tout amalgame avec les fibres d'amiante dans l'esprit des gens."*

*Le FILMM rappelle en outre que "le niveau applicable en France à partir de 1997 est déjà parmi les plus sévères dans le monde".*

*b) Un membre du G2SAT pense que les données existantes permettent de considérer que les fibres céramiques réfractaires présentent un risque similaire à celui du chrysotile et, qu'en conséquence, leur valeur limite devrait être abaissée comme proposé par M. Pézerat.*

*L'ECFIA, s'appuyant sur une note du docteur Mast, pense qu'il existe des raisons scientifiques de ne pas faire cette assimilation.*

Voir l'annexe 6 (page 36/37).

## 4. CONNAISSANCE ET SUIVI DES FIBRES

### 41 - Créer un "observatoire des fibres" dont les missions seraient :

411 - Réaliser un inventaire aussi exhaustif que possible des matériaux et produits fabriqués ou ayant été fabriqués ou importés contenant de l'amiante ou des fibres de substitution (dénominations commerciales, tonnages, types d'amiante et teneurs, utilisations, années de présence sur le marché). Le faire connaître.

412 - S'informer de la mise au point de fibres nouvelles, de leur mise éventuelle sur le marché et de leurs caractéristiques.

413 - Centraliser et suivre toutes données d'exposition à tous les types de fibres.

*Les fabricants et producteurs, les utilisateurs industriels et les travailleurs exposés ont un commun intérêt à connaître les caractéristiques d'exposition aux fibres. Une information suffisante sur les niveaux d'exposition absolus et relatifs, ainsi que sur les dimensions et répartition dimensionnelle des fibres aéroportées, en fonction du procédé et des gestes professionnels, dans différentes usines, permet d'apprécier l'exposition "habituelle" selon les situations, de repérer les situations "anormales" (procédé particulièrement polluant ou mal mis en œuvre, gestes professionnels inadaptés) et d'y remédier, d'évaluer l'efficacité de mesures de prévention, de décider si la situation mérite*

un examen plus approfondi, d'enclencher si nécessaire des études pour préciser les risques potentiels, etc. En bref, c'est un outil essentiel de détection et de gestion des risques.

L'ECFIA souligne que c'est l'un des buts du programme "CARE", qui peut sans difficulté être appliqué au niveau français (comme elle le fait aux Etats-Unis avec l'EPA).

- 414 - Procéder à une évaluation des risques en fonction de l'évolution des connaissances et définir soit le besoin de recherches soit des mesures de prévention adaptées.

*A titre indicatif, un aperçu d'évaluation de risques figure dans le rapport détaillé (paragraphe 2.3). A notre connaissance, il n'existe pas de consensus sur un modèle mathématique donné, et les évaluations quantitatives deviennent parfois franchement divergentes (par exemple de plusieurs puissances de 10) dans les domaines des faibles expositions, a priori les plus intéressants pour la prévention.*

- 415 - Etudier et faire connaître les matériaux de substitution éventuels, leurs avantages et inconvénients respectifs, produit par produit.

- 416 - Faire connaître annuellement l'état de la question et ses propositions.

*Ces propositions regroupent celles de divers participants du G2SAT. Elles semblent importantes pour ne pas risquer de se retrouver, dans quelques années, dans des situations plus ou moins comparables à celles où nous nous trouvons avec l'amiante, et pour avoir des éléments d'information sur les niveaux d'exposition et les risques toxicologiques.*

*L'expression d'observatoire des fibres n'implique pas nécessairement la création d'une structure officielle supplémentaire; il s'agit d'un rôle fonctionnel et non institutionnel qui, peut-être, pourrait être assuré par le Comité interministériel formé pour l'amiante.*

*Ces tâches représentent un travail difficile et considérable. Elles ne sont pas spécifiques à la situation française. Une demande pourrait être effectuée auprès de l'Union européenne pour définir dans quelles conditions (moyens, financement, coordination) les Etats membres pourraient entreprendre un tel travail.*

- 42 - L'industrie devrait faire connaître les données techniques** relatives aux fibres commercialisées et aux fibres nouvelles en voie de commercialisation (composition, biopersistance, KI, répartitions en longueurs et diamètres, données toxicologiques connues, ...), en particulier pour ce qui se rapporte aux microfibrilles, même si elles sont actuellement peu utilisées en Europe.

*Proposition émise par différents participants du G2SAT. Pour l'ECFIA, "l'industrie est prête à faire connaître davantage les données techniques relatives aux fibres commercialisées et aux fibres nouvelles en voie de commercialisation et à mieux faire connaître ce qu'elle fait pour favoriser la prévention".*

*Pour le FILMM, "la plupart de ces informations sont déjà données dans des fiches de données de sécurité (composition et donc possibilité de calcul du KI, diamètre nominal et données toxicologiques connues). D'autres données pourront l'être dans l'avenir.*

*"A noter toutefois qu'une donnée comme la biopersistance doit se référer à une méthodologie. L'absence, pour le moment, de cette référence risquerait de rendre les valeurs annoncées non exploitables et d'engendrer des comparaisons de valeurs non comparables. Il y a donc un risque d'utilisation à des fins commerciales de valeurs non comparables."*

**43 - L'industrie devrait mieux faire connaître ce qu'elle fait pour favoriser la prévention** (instructions de mise en œuvre et précautions d'emploi, valeurs d'exposition à ne pas dépasser, mesurages d'exposition en fabrication et chez certains gros clients, abaisséments réalisés des niveaux d'exposition, études toxicologiques réalisées, orientation des recherches en cours, ...).

*Proposition émise par un membre du G2SAT et à laquelle l'ECFIA, qui renvoie à nouveau au programme "CARE", a le sentiment de déjà répondre au mieux..*

*Pour le FILMM, "une communication est déjà réalisée sur les moyens de prévention que nous préconisons :*

- fiches de données de sécurité;*
- pictogrammes sur les emballages;*
- notices sur les précautions à prendre lors de la pose.*

*Les résultats de mesures sont communiqués au CHSCT de chaque site".*

## 5. RECHERCHE

**51 - Définir et gérer un programme de recherche pris en charge par l'Etat.** Le Ministère du travail créerait une commission chargée de proposer une politique de recherche.

*Proposition effectuée par un membre du G2SAT, qui considère que les recherches dans ce domaine doivent aussi être menées par des organisations indépendantes de financements industriels.*

*Plusieurs ont souligné les difficultés de coût, de moyens matériels et humains, et la nécessité d'une aide au niveau européen. L'ECFIA rappelle que "l'industrie a*

consacré beaucoup de moyens à financer des études scientifiques importantes (étude de Los Alamos, étude par inhalation RCC, deux études épidémiologiques en Europe et aux Etats-Unis, la deuxième étude épidémiologique est actuellement en cours sous les auspices de l'IOM), toutes études fort coûteuses réalisées par des organismes indépendants. L'industrie est prête à travailler avec les représentants des pouvoirs publics pour définir les orientations de recherches qui peuvent présenter un intérêt compte tenu de l'ensemble des points de vue devant être pris en compte".

Le FILMM souligne : "Nous ne sommes pas contre des recherches prises en charge par l'Etat, bien au contraire. Cependant nous avons estimé qu'il était de notre devoir d'industriel d'en faire réaliser, puisque les fonds publics n'existaient pas. Des sommes importantes y ont été et y sont consacrées. Les résultats de ces recherches sont régulièrement communiqués".

**52 - Préciser l'utilité et les problèmes potentiels d'une inclusion éventuelle, dans les fibres comptées au microscope électronique, des fibres de longueur inférieure à 5  $\mu$ m (jusqu'à 1  $\mu$ m ?). Les résultats seraient alors présentés : toutes fibres, et fibres de longueur supérieure à 5  $\mu$ m.**

521 - Effectuer un bilan pour savoir si une évolution des valeurs limites devrait être envisagée pour prendre ces fibres en compte.

*Cette proposition est de type prospectif; c'est pourquoi elle a été mise dans ce sous-chapitre "recherche".*

## 6. BIOPERSISTANCE, COMPOSITION CHIMIQUE ET INDICATEURS CONNEXES

**61 - Biopersistance des fibres, exprimée en temps de demi-vie en milieu pulmonaire expérimental (rat exposé par inhalation, dans des conditions à définir), inférieure à une valeur à définir.**

*Proposition d'un membre du G2SAT ; elle pourrait être appliquée à tous les types de fibres (voir l'annexe 5). Des discussions sont en cours pour normaliser les conditions expérimentales de détermination du temps de demi-vie (projet de norme "Détermination de la biopersistance des fibres après inhalation chez le rat").*

## Annexe 1 - Rapport scientifique du G2SAT (en pièce jointe)

Il faut souligner que ce rapport ne représente qu'une petite partie des documents examinés par le G2SAT, et citer en particulier :

- deux rapports complémentaires, préparés et présentés par M. Pézerat;
- les éléments remis et présentés par l'association des fabricants d'isolants en laines minérales manufacturées (FILMM);
- les données scientifiques et techniques fournies par l'European ceramic fibres industry association (ECFIA).

---

## Annexe 2 - Classification et diamètre des fibres - Eléments d'appréciation

Sur ce thème, l'ECFIA a fourni une documentation importante, qui a été présentée à l'Union européenne (et fournie au G2SAT pour information) dans le cadre des discussions commencées depuis plusieurs années sur la classification éventuelle des fibres minérales artificielles. Les commentaires qui suivent supposent connue cette documentation, disponible sur demande à la profession (référence complète en fin de cette annexe).

1) La pénétration des fibres dans les voies pulmonaires, première condition pour qu'elles soient susceptibles d'y exercer un effet nocif, dépend étroitement de leur diamètre. Les fibres dont le diamètre aérodynamique est supérieur à  $10\text{ }\mu\text{m}$  (soit environ  $3,3\text{ }\mu\text{m}$  de diamètre géométrique) ont une probabilité négligeable d'atteindre le poumon profond humain (zones non ciliées et alvéoles). Rappelons que le diamètre maximal de comptage des fibres au microscope, fixé par convention, est de  $3\text{ }\mu\text{m}$  (et la longueur minimale  $5\text{ }\mu\text{m}$ ).

Un critère fondé sur l'absence ou la minimisation du pourcentage de fibres de diamètre inférieur ou égal à 3 microns (par exemple inférieur à 0,1 % en masse - ou mieux, en nombre - dans le produit brut de fabrication) n'est actuellement pas opératoire : aucun produit naturel ou artificiel (à l'exception des filaments continus) ne satisfait à cette condition.

2) Il est clair que plus le diamètre d'une fibre est important, plus la probabilité qu'elle soit inhalée et déposée dans les bronches ou le poumon profond est faible, à écart-type égal. De même, plus le diamètre nominal de fabrication est important, moins la quantité d'aérosol inhalable sur le lieu de travail sera, en principe, importante. C'est l'argumentation de base de la documentation présentée par la profession.

Bien que fondamentalement justifiée, cette observation voit son utilité fortement restreinte en pratique parce que :

**- le diamètre d'une fibre n'est qu'un des nombreux facteurs qui jouent sur sa concentration dans l'air des lieux de travail.**

C'est à la fois une observation liminaire et une des principales conclusions du rapport de l'ECFIA. La dispersion des données est très importante (traduite par un coefficient de corrélation de seulement 0,103), et c'est déjà en soi un remarquable résultat que d'avoir pu retrouver une relation entre la concentration  $f$  en fibres et leur diamètre  $d$  ( $f = 0,30 \times d^{-0,45}$ ) malgré la diversité des situations d'exposition. Comme on sait, on observe une grande variabilité d'exposition en fonction du type de travail et cette diversité est sans doute plus forte chez les utilisateurs, ce qui peut expliquer pourquoi la relation trouvée ( $f = 0,24 \times d^{-0,5}$ ) n'est, dans ce cas, plus statistiquement significative. Les auteurs du rapport interprètent eux-mêmes préférentiellement ce résultat comme pouvant signifier la mise en œuvre plus précoce et plus efficace de mesures de prévention chez les fabricants.

La dispersion des données est telle qu'il n'est pas raisonnable de se fonder sur une relation mathématique définie une fois pour toutes pour prédire avec précision des concentrations qui seraient mesurées dans des cas concrets. Une relation statistiquement valable sur de nombreuses données se révèle souvent inapplicable à tout cas particulier concret, notamment quand la variabilité intrinsèque est forte. Cette observation est courante dans le domaine de la surveillance biologique. Il serait intéressant, pour matérialiser cette observation, d'estimer la probabilité que le niveau de concentration de fibres soit inférieur à  $0,5 \text{ f.ml}^{-1}$  pour des fibres de diamètre nominal égal ou supérieur à  $1 \mu\text{m}$ . On obtiendrait une première approximation de cette probabilité en dénombrant, dans la base de données ECFIA, le pourcentage des mesurages répondant à cette condition.

**- les mesures de prévention ayant pour but de diminuer les concentrations de fibres là où elles sont d'abord les plus élevées faussent les répartitions qui seraient naturellement observées en leur absence.** Une relation théorique n'a alors plus de raison d'être : elle est modifiée au cas par cas selon les caractéristiques d'émission (et donc aussi de formulation, dont les additifs anti-poussières) et de ventilation. On observe également une "courbe d'apprentissage", c'est à dire une tendance à la décroissance des niveaux d'exposition en fonction des années, traduisant entre autres l'influence des mesures de prévention sur l'évolution des niveaux. On observe encore que les concentrations ont tendance à être significativement moindres dans les usines de fabrication que chez les utilisateurs;

l'ECFIA a même calculé que, sur la période 1990 - 1994, les concentrations moyennes pondérées en fibres étaient statistiquement environ 2,3 fois supérieures à celles mesurées dans les usines de fabrication.

La relation entre diamètre et concentration des fibres dans l'air des lieux de travail est si peu définitive que Schneider a même observé, dans une seule étude il est vrai, une augmentation de cette concentration en fonction du diamètre.

Selon les considérations théoriques, calculs et choix présentés par l'ECFIA, une valeur de diamètre de 1  $\mu\text{m}$  (diamètre proposé à l'Union européenne comme diamètre de référence pour la classification des fibres en catégories C2 ou C3) suffirait pour abaisser les niveaux moyens de concentration à 0,5 f.ml<sup>-1</sup> ou moins.

Si un diamètre de coupure devait être adopté, la valeur proposée de 1  $\mu\text{m}$  est à considérer comme un minimum. En effet, les probabilités de dépôt des fibres dans le poumon profond sont maximales pour des diamètres de l'ordre de 0,3 à 0,8  $\mu\text{m}$ , une décroissance marquée ne commençant qu'à partir de 1  $\mu\text{m}$ . Le risque ne devient très réduit, et pour ce qui se rapporte au poumon profond seulement, que pour des valeurs de l'ordre de 3  $\mu\text{m}$  (voir les courbes présentées par l'ECFIA dans son rapport).

Compte tenu des observations qui précèdent, il nous semble que :

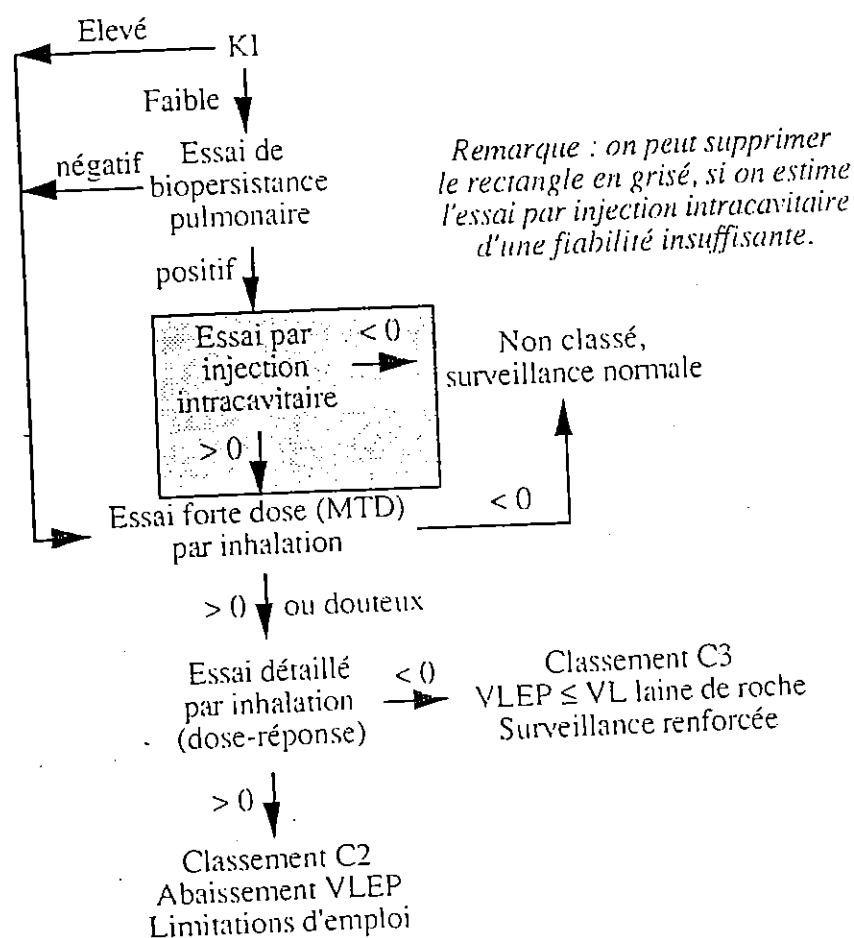
- soit il n'est pas réellement opératoire de définir un diamètre délimitant les classifications des FCR entre les catégories cancérogènes C2 et C3; il serait préférable pour la prévention, et plus simple dans la pratique, de classer toutes les FCR silice-alumine biopersistantes en C2. Comment se comporterait-on dans la pratique, en présence d'un aérosol comportant à la fois des fibres de diamètres < 1  $\mu\text{m}$  et des fibres de diamètres > 1  $\mu\text{m}$  ?
- soit la valeur de ce diamètre de coupure devrait être supérieure à celle proposée par l'ECFIA, et égale par exemple à 3  $\mu\text{m}$ .

#### Référence du rapport

Refractory ceramic fibres (RCFs) - The relationship between product nominal diameter and airborne fibre concentration. A report by the ad hoc working party set up at the request of the DGXI working group on dangerous substances. November 1994, 66 pages, nombreuses références et les annexes suivantes : A) Analyses de régression initiales (27 pages); B) Analyse de la courbe d'apprentissage et questions connexes, 18 pages; C) Différences d'exposition entre catégories de travail, 15 pages; D) Banque de données de l'ECFIA et résultats de régression, 18 pages; annexes E), F) et G) : documents d'information brefs divers.

### Annexe 3 - Schéma possible de classification des fibres

Le diagramme suivant, qui n'est qu'une possibilité parmi d'autres, a été évoqué en séance.



#### Commentaires

- Le schéma proposé est, par principe, applicable à tous les types de fibres. Ceci signifie qu'il impose l'élaboration d'un ensemble minimal de données pour chacun de ces types, permettant d'améliorer les connaissances de base et les possibilités de comparaisons entre fibres.
- L'essai de biopersistance pulmonaire préconisé est celui exposant des rats (modèle animal réalisant un compromis validité / coût acceptable) par voie inhalatoire (et non par instillation intratrachéale). Les conditions de pénétration et la répartition des fibres dans les poumons sont ainsi plus proches de la réalité, ainsi que celles de clairance et de lixiviation ou de phagocytose.
- L'essai par injection intracavitaire peut être retenu ou non, en raison de ses avantages et inconvénients. Il gagnerait à être mieux défini dans son mode opératoire (quantités maximales injectables, nombre maximal d'injections, granulométrie des poussières injectées) comme dans les modalités de l'interprétation de ses résultats.



- L'essai forte dose par inhalation a pour but de préciser la nature du risque à la dose maximale tolérable par l'animal. L'inconvénient principal est que la notion de dose maximale tolérable fait encore, dans le domaine des aérosols, l'objet de controverses. Pour être considérés comme négatifs, les résultats doivent correspondre à une toxicité animale inférieure ou égale à celle de la laine de verre dans les mêmes conditions. Le fait qu'un résultat soit négatif ne justifie pas en principe la non-fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle.

- Voir aussi l'annexe 5.

---

#### **Annexe 4 - Utilisations de l'amiante, de fibres céramiques et de fibres de substitution.**

En principe, l'amiante devrait être remplacée, dans l'élaboration de matériaux, par d'autres produits moins dangereux (fibreux ou non) chaque fois que techniquement possible. Ceci revient à faire la liste complète et l'examen, au cas par cas, des applications actuelles de l'amiante - en commençant par les plus importantes - et à décider, en fonction des propriétés de l'amiante indispensables à la qualité technique du produit fini, si elle peut être remplacée, par quel matériau et dans quelles conditions. Cela requiert la connaissance des propriétés des fibres de substitution potentielle telles que : tenue en température, conductivité thermique en fonction du diamètre, densité moyenne, résistance chimique, répartition dimensionnelle des longueurs et diamètres, coût, données toxicologiques aussi complètes que possible, etc. Il n'y a pas qu'un travail d'information et d'appréciation à réaliser, mais aussi de vérifications techniques (sans parler des questions économiques) : il ne s'agit pas de découvrir, une fois qu'il est trop tard, que la qualité technique du produit, ou le risque qu'il présente, est inacceptable.

D'où l'importance, entre autres, d'un recensement des travaux qui ont été très vraisemblablement effectués dans les Caisses régionales d'assurance maladie, par de gros groupes industriels, ou encore à l'étranger, notamment en Allemagne.

Il ne faudrait pas que le matériau de substitution envisagé se révèle, dans 20 ou 30 années, aussi toxique que l'amiante. D'où, et c'est le minimum que l'on puisse faire dans un premier temps (à défaut d'une garantie absolue, hors d'atteinte), la nécessité d'études toxicologiques et d'une classification a priori (cf. l'annexe 3).

Les 3 tableaux suivants, tirés d'une publication anglaise (Hodgson, 1993), donnent des orientations générales, à titre indicatif, sur les matériaux possibles de substitution aux fibres d'amiante.

Qualité cherchée	Résistance thermique	Capacité de renforcement	Résistance chimique
Bonne	(au-delà de 400 °C) Fibres réfractaires Laines minérales Tous les minéraux Fibres d'acier	Fibres : - d'aramide - de carbone - de P T F E - de verre - d'acier	PBI (= ?) Polyacrylonitrile P T F E Alcool polyvinylique Polypropylène Fibres de carbone Fibres réfractaires (sauf en milieu alcalin) La majorité des minéraux
Modérée	(200 à 400 °C) Fibres d'aramide Alcool polyvinylique P T F E PBI Polyacrylonitrile Fibres de carbone Fibres de verre	Fibres : - de cellulose - de polypropylène - de polyacrylonitrile - réfractaires  Laines minérales	Fibres : - d'aramide - d'acier
Faible	Fibres cellulosiques Polypropylène	Tous les minéraux P T F E	Fibres cellulosiques

Matériaux éventuels de substitution à l'amiante - Propriétés. P T F E = Polytétrafluoroéthylène.

	Prix à l'achat		Niveau de production industrielle
Faible	Laines minérales Laines de verre Cellulose Fibres végétales Perlite Dolomite Mica Vermiculite Talc	Wollastonite Attapulgite Sépiolite Filament continu Polypropylène Alcool polyvinylique Aluminosilicates Filaments d'acier	Sépiolite Alcool polyvinylique P T F E Fibres réfractaires Fibres métalliques Aramide Fibres de carbone Mica Wollastonite
Moyen	Filaments continus P T F E		Attapulgite Vermiculite Filament continu
Elevé	Fibres d'aramide Fibres de carbone Fibres d'alumine Fibres de silice		Perlite Diatomite Talc Laine de verre Laines minérales* Polypropylène Cellulose

Coûts et disponibilité industrielle de matériaux de substitution éventuelle à l'amiante. \* : Plus de 5 millions de tonnes.  
Tonnages produits en France (données 95 communiquées par le FILMM) :  
laines de roche / laitier : 252.000 tonnes; laines de verre : 135.000 tonnes.

Types de produits	Constituants fibreux et particuliers
Ciment renforcé par des fibres	Fibres de verre résistant aux bases, fibres de cellulose, fibres d'acier; polypropylène fibrillé; fibres de polyéthylène, d'alcool polyvinylique ou de polyacrylonitrile et/ou fibres de cellulose; wollastonite, micas, sépiolite.
Panneaux isolants internes	Fibres de verre résistant aux bases, fibres de cellulose; fibres de bois; terres de diatomées, wollastonite, perlite, vermiculite, halloysite.
Matériaux isolants	Laines de verre, laines minérales, fibres et laines de céramique: perlite, vermiculite, xonotlite, titanate de potassium.
Textiles hautes performances et thermorésistants	Fibres de verre, fibres de céramique; fibres d'aramide; fibres de carbone.
Matériaux de friction	Fibres et bourre d'aramide; fibres d'acier, fibres de verre, fibres de cellulose, fibres de céramique, fibres de carbone; mica, attapulgite, wollastonite, terres de diatomées, alumine, silice.
Plastiques renforcés	Fibres de verre, laines minérales; aramide, nylon, rayonne et fibres de carbone; fibres végétales (jute, lin, sisal, bambou); silice, roche broyée, mica broyé, talc, titanate de potassium, carbure de silicium.
Joints et garnitures	Bourre d'aramide; fibres de verre, fibres de céramique, fibres P T F E, fibres de carbone; fibres végétales.

Fibres et matériaux particuliers utilisés dans quelques produits importants en remplacement de l'amiante. Ce relevé ne se limite pas à ce qui est pratiqué dans le Royaume Uni.

Fibres céramiques réfractaires	Fibres alternatives éventuelles	Observations
Avantages globaux : - T 1000 - 1460 °C - Faible conductivité thermique - Très faible capacité calorifique - Faible densité - Flexibilité, façonnage aisé - Faible coût unitaire - Bonne résistance thermique et chimique - Bon isolant phonique et contre le feu	Silice fondue (fibres de quartz)	$T \leq 1050\text{ °C}$ ; $d = 9 - 15\text{ }\mu\text{m}$ ; renforcement (usages militaires).
	Fibres de silice lixiviée	$> 96\%$ de silice. $T \leq 980\text{ °C}$ . Isolants thermiques et industriels.
	Fibres d'alumine	$> 72\%$ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; $T 1480 - 1600\text{ °C}$ ; souvent en mélanges (cassantes).
	Fibres silice-alumine-bore	$T = 1370 \text{ à } 1650\text{ °C}$ (en pointe); textiles, tissus. $d = 7 - 13\text{ }\mu\text{m}$ .
	Fibres de zircone	$> 89\%$ $\text{ZrO}_2$ , $8\%$ $\text{Y}_2\text{O}_3$ (stabilisant). $T$ jusqu'à $1925\text{ °C}$ . Très inertes chimiquement
	Terre à feu isolante	Mélanges $\text{SiO}_2$ , $\text{Al}_2\text{O}_3$ , $\text{CaO}$ . $T 1100 - 1650\text{ °C}$ Isolation thermique de fours. Bonne résistance mécanique.

Fibres céramiques réfractaires et fibres alternatives éventuelles. Selon l'ECFIA, aucune fibre de substitution éventuelle ne combine l'ensemble des propriétés avantageuses des FCR; la plupart sont plus coûteuses et de mise en œuvre plus difficile. T : température d'utilisation possible. D'après le rapport "Description and characterisation of the ceramic fibres industry of the European union", october 1995.

A signaler l'ouvrage allemand du Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Unfallforschung (B A U), Dortmund 1982 (Nr. 8, Schriftenreihe Gefährliche

Arbeitsstoffe) : Ersatzstoffkatalog für Asbest. Produits possibles de substitution à l'amiante, en 13 catégories, plus une liste de 59 fabricants. Les pages (300 ?) ne sont pas numérotées.

Plusieurs CRAM possèdent également des fichiers répertoriant les fournisseurs possibles de matériaux de substitution éventuelle à l'amiante. Il serait utile de réaliser une collection centralisée de ces fichiers.

---

## Annexe 5 - Biopersistance et indices connexes

L'essai de biopersistance en milieu pulmonaire, après exposition par inhalation, présente une valeur prédictive moindre que celui de toxicité par inhalation à long terme (deux années sur le rat à 3 niveaux de dose, par exemple). Il a l'avantage de pouvoir être pratiqué dans des délais plus acceptables et d'être moins coûteux. Il donne une idée relativement réaliste de la durabilité des fibres examinées en milieu pulmonaire. Il est généralement admis que cette durabilité correspond à un facteur de risque supplémentaire pour le cancer pulmonaire ou le mésothéliome.

Ces essais donnent des indications qu'on ne sait pas toujours bien interpréter en termes d'évaluations de risque pour l'homme, notamment en raison des écarts par rapport à la réalité physiologique humaine, et de conditions expérimentales diversifiées. Il faut d'ailleurs rappeler que l'existence d'un lien direct entre biopersistance pulmonaire et risque cancérigène pour l'homme n'est pas démontrée dans le cas général (cf. l'exemple les mineurs de charbon).

Il est néanmoins estimé que plus courte est la durée de demi-vie, plus limités sont les risques d'induction de cancer (Bignon et al., 1995; Searl, 1994; Eastes et Hadley, 1996). Les données permettent de se faire une idée de la biopersistance comparée de diverses fibres. Un travail de normalisation définissant les conditions de réalisation et d'interprétation des essais est en cours.

Les principales questions soulevées par ce paramètre sont (Brochard et al. 1994) : a) existe-t-il un seuil en-dessous duquel la biopersistance est insuffisante pour initier une réaction irréversible ? b) Quel modèle expérimental recommander pour évaluer la biopersistance ? c) Quels sont les paramètres qui permettent de prédire la biopersistance (dimensions, composition chimique, structure polyatomique, caractéristiques de surface) ?

Biopersistance	Remarques et exemples
(1) Très biopersistantes, très peu biosolubles, $T_{1/2} > 60$ j	Fibres hautement réfractaires $KI = -90$ ; $K_d < 6$ ; $KNB < 2$ Exemple : RCF1
(2) Biopersistantes, peu biosolubles, $30 \text{ j} < T_{1/2} < 60 \text{ j}$	Fibres pour le renfort; elles ont souvent un diamètre supérieur à $6 \mu\text{m}$ . $KI \neq 2$ ; $K_d \neq 8$ ; $KNB \neq 3$ Exemple : verre E
	Fibres spéciales pour la filtration. $KI \neq 20$ ; $K_d \neq 11$ ; $KNB \neq 16$ Exemple : fibre 475 de Schuller (Manville)
	Fibres pour laines d'isolation $-5 < KI < 5$ ; $6 < K_d < 30$ ; $KNB > 18$ Exemples : Laine de roche, MMVF 21, basalte
(3) Peu biopersistantes, biosolubles, $15 \text{ j} < T_{1/2} < 30 \text{ j}$	Fibres pour laines d'isolation $20 < KI < 30$ ; $30 < K_d < 300$ ; $KNB > 18$ Exemples : Laine de laitier, laine de verre, MMVF 10, MMVF 11, MMVF 22
(4) Très biosolubles, non biopersistantes, $T_{1/2} < 15 \text{ j}$	Fibres nouvelles pour isolation $KI > 30$ ; $K_d > 300$ ; $KNB > 18$ Exemples : CM 25, TM 34 [HTX]

$K_d$  = Coefficient de dissolution *in vitro* en  $\text{ng.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$ , pH 7,4 (Scholze et Conradt)  
 $T_{1/2}$  = Temps de demi-vie des fibres de longueur  $> 5 \mu\text{m}$  WHO  
 $KNB$  = Index EURIMA =  $[\text{Na}_2\text{O}] + [\text{CaO}] + [\text{K}_2\text{O}] + [\text{MgO}]$   
 $KI$  =  $KNB + [\text{BaO}] + [\text{B}_2\text{O}_3] - 2 [\text{Al}_2\text{O}_3]$  (index AGS allemand)

Essai indicatif de classement des FMA en fonction de leur solubilité *in vitro* et de leur biopersistance (exemples chiffrés repris d'un document communiqué par M. Bignon).

*L'ECFIA souligne qu'il n'existe pas de consensus sur ce tableau, l'industrie des FCR n'ayant pas encore fait part de ses commentaires; par ailleurs, les valeurs proposées dans ce document de travail ne semblent pas encore faire l'unanimité au sein de l'industrie des laines minérales.*

## Composition chimique

- Plusieurs indices sont proposés pour refléter un risque possible à partir de données conventionnelles de composition chimique (pourcentage en masse des éléments principaux, exprimés en oxydes). Le KNB est proposé par la profession :

$$\text{KNB (index EURIMA)} = [\text{Na}_2\text{O}] + [\text{CaO}] + [\text{K}_2\text{O}] + [\text{MgO}]$$

Le KI est proposé par les allemands :

$$\text{KI (index AGS allemand)} = \text{KNB} + [\text{BaO}] + [\text{B}_2\text{O}_3] - 2 [\text{Al}_2\text{O}_3]$$

La "solubilité" de la fibre est représentée, par hypothèse, par ces indices. Ainsi, un KI élevé (par exemple supérieur à 40) correspond à une faible biopersistance et donc, toujours par hypothèse, à une faible risque cancérigène.

- Ce type d'approche a été critiqué (Brown et al., 1995) et ne fournirait pas un critère discriminant robuste. Tout au plus, selon les auteurs, ce genre de critère pourrait-il servir à une différenciation entre fibres d'une même famille, mais il ne peut être

général et absolu. Un membre du G2SAT est cependant d'avis que leurs arguments ne sont pas vraiment convaincants, en tout cas pas probants.

- Quoiqu'il en soit, cette approche doit être complétée par des tests plus représentatifs du risque toxicologique réel. De ce point de vue, la biopersistance en milieu pulmonaire peut être considérée comme prenant en compte l'influence de la solubilité des fibres de façon globale et plus réaliste.

## Annexe 6 - Sur l'évolution éventuelle des VLEP

En 1994, le G2SAT a proposé des VLEP pour les fibres céramiques réfractaires actuelles silice-alumine qui soient identiques à terme aux valeurs limites existant à l'époque pour le chrysotile. Ceci correspondait à un choix délibéré. Selon M. H. Pézerat, on peut donc légitimement se demander si l'évolution récente des VLEP pour l'amiante ne devrait pas s'appliquer également à terme aux FCR. De l'avis de M. Pairon, les connaissances actuelles suffisent pour aller dans ce sens.

La réponse à cette question n'est cependant pas facile.

D'un côté, les données expérimentales montrent sans ambiguïté le caractère cancérigène des FCR pour l'animal, notamment le rat (cancers pulmonaires surtout) et le hamster (mésothéliomes). Si on compare les pouvoirs cancérigènes en nombre de fibres, les FCR sont nettement plus cancérigènes que l'amiante elle-même (il faut beaucoup moins de fibres de FCR que d'amiante pour déclencher la même incidence de cancers). Au contraire, si la comparaison est effectuée sur les masses de matière nécessaire, l'amiante est beaucoup plus cancérigène. Quelques publications indiquent que la surface du matériau est un paramètre qui pourrait permettre de résoudre ces disparités, mais les essais qui ont été faits ont été décevants, sans doute en raison de notre ignorance de fait des expositions individuelles réelles, et parce que le paramètre surface n'est pas le seul à jouer (propriétés chimiques et physiques, par exemple).

D'un autre côté, de nombreux résultats expérimentaux ont mis en évidence que les paramètres longueur, biopersistance et propriétés physico-chimiques jouent un rôle essentiel dans la genèse des cancers. Ces paramètres vont tous dans le sens d'une moindre cancérigénicité des FCR (et a fortiori des autres FMA) :

- durabilité en milieu pulmonaire plus réduite pour les FCR que pour l'amiante;
- possibilité de cassure transversale des fibres FCR les plus longues, qui ne se produit pas pour l'amiante;
- absence de formation de fibrilles élémentaires par séparation longitudinale, qui ne se produit que pour l'amiante;
- non-cristallinité des fibres céramiques réfractaires.

Une très large majorité d'experts reconnaît qu'une biopersistance pulmonaire réduite est un facteur favorable pour la prévention des cancers. En conséquence, elle est en faveur de la mise au point et de l'utilisation de fibres biosolubles, sans disposer cependant de résultats expérimentaux effectués dans des conditions comparables à ceux obtenus pour les FCR.

Il serait paradoxal, à notre avis, de favoriser une biosolubilité accrue d'un côté et, de l'autre, de ne pas en tenir compte pour les FMA dans la comparaison qu'on en fait avec l'amiante. C'est pourquoi la réponse à la question posée nous semble devoir être, actuellement, négative.

Cet avis ne signifie pas qu'il faille minimiser les risques ou réduire le suivi de l'hygiène et de la santé au travail dans ce domaine. Personne ne sait, par exemple, s'il existe une biopersistance minimale à partir de laquelle les effets cancérogènes seraient susceptibles de se déclencher. S'il en existe une, elle pourrait dépendre de la composition du matériau et d'autres facteurs (co-expositions, susceptibilité de l'hôte, mécanisme de la cancérogénèse). Ici comme partout, une prévention attentive et effective sur le terrain garde toute priorité dans tous les cas, qu'on se trouve en présence d'une innocuité théorique, de données expérimentales insuffisantes, ou d'études épidémiologiques imparfaites.

Il faut encore rappeler que la non-différenciation des valeurs limites entre les fibres de verre, de roche et de laitier a été voulue par le G2SAT (cf. les discussions relatives aux valeurs limites pour les fibres minérales artificielles, G2SAT 1993 - 1994), parce que le comptage différencié de ces fibres au microscope optique serait pratiquement impossible en cas de présence simultanée.

L'ECFIA rajoute qu'elle considère qu'il n'existe pas de corrélation entre les valeurs limites de substances différentes, chacune étant définie en fonction des propriétés propres à la substance.

## **ANNEXE 1**

**au rapport**

### **FIBRES MINERALES ARTIFICIELLES ET AMIANTE**

**du Groupe scientifique  
pour la surveillance des atmosphères de travail  
(G2SAT)**

**Document scientifique plus détaillé  
avec références dans la littérature internationale  
et annexes techniques.**



## Sommaire du document

### 1. Données expérimentales comparatives récentes

- 1.1. Présentation résumée sous forme de tableaux Page 4/39
- 1.2. Essai de synthèse de ces résultats expérimentaux Page 7/39

### 2. Considérations générales sur l'amiante

- 2.1. Données expérimentales Page 10/39
- 2.2. Données épidémiologiques Page 12/39
  - 2.2.1. Types de fibres Page 12/39
  - 2.2.2. Type de procédé industriel Page 13/39
  - 2.2.3. Influence d'autres cancérogènes Page 13/39
- 2.3. Evaluation quantitative du risque Page 14/39
  - 2.3.1. Cancer pulmonaire Page 14/39
  - 2.3.2. Mésothéliome Page 15/39
- 2.4. Conclusions Page 15/39

### 3. Fibres minérales vitreuses artificielles (FMA)

- 3.1. Position des FMA dans l'ensemble des fibres Page 17/39
- 3.2. Epidémiologie Page 18/39
  - 3.2.1. Fibres de verre Page 19/39
  - 3.2.2. Laines de roche et de laitier Page 21/39
  - 3.2.3. Fibres céramiques réfractaires (FCR)
- 3.3. Globalement Page 22/39
  - 3.3.1. Exposition et co-expositions
  - 3.3.2. Classement des fibres Page 24/39
    - en catégories "Cancérogène" - VLEP Page 25/39
  - 3.3.3. Classement global par ordre de toxicité

### 4. Compréhension globale actuelle du phénomène

- 4.1. Facteurs de forme Page 26/39
- 4.2. Biopersistance Page 27/39

4.3. Autres facteurs

Page 28/39

4.4. Mécanismes d'action

Page 29/39

## 5. Conclusions

5.1. Ne pas négliger les enseignements du passé

Page 29/39

5.2. Adopter une visée de prévention

Page 29/39

5.3. Tenir compte des réalités techniques et économiques

Page 30/39

5.4. Le problème de la classification des fibres

Page 30/39

## Annexes

Page 32/39

## Références bibliographiques

Page 35/39

# FIBRES MINÉRALES ARTIFICIELLES ET AMIANTE

Le présent document résume certains articles de synthèse, en particulier quelques chapitres du rapport du Health effects institute - Asbestos research (HEI - AR; 1991), et d'autres publications marquantes, principalement postérieures. Il retient essentiellement ce qui paraît utile à une évaluation des dangers comparés de ces fibres.

## 1. Données expérimentales comparatives récentes

### 1.1. Présentation résumée sous forme de tableaux

Pour l'obtention de l'ensemble des résultats suivants, les fibres ont été spécialement sélectionnées pour leur inhalabilité. Abréviations : DMA : diamètre moyen arithmétique; LMA : longueur moyenne arithmétique; f/ml : nombre de fibres par millilitre; C.W. : cotations selon l'échelle de Wagner; 24/24 : examen à 24 mois après 24 mois d'exposition (et 24/12, à 24 mois après 12 mois d'exposition).

#### Hesterberg (1993) - Fibres de verre 3, 16 et 30 mg.m<sup>-3</sup> - Rats Fisher 344

	Témoins	MMVF 10			MMVF 11		
DMA (µm)	-	1,4			0,9		
LMA (µm)	-	17			18		
mg.m <sup>-3</sup>	-	3,1	17,1	27,8	4,8	15,8	28,3
f/ml (OMS)	-	29	145	232	41	153	246
C.W. 24/24	1,0	2,2	2,7	3,0	2,5	2,7	2,5
24/12	1,0	1,2	2,0	2,3	2,0	2,0	2,0
Adénomes (A)	2,4 %	0	0,8 %	5,0 %	2,5 %	5,0 %	2,7 %
Carcinomes (C)	0,8 %	0	0	0,8 %	0,9 %	2,5 %	0
Ensemble (A + C)	3,3 %	0	0,8 %	5,9 %	3,4 %	7,5 %	2,7 %
Mésothéliomes	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 1. Les valeurs sont typiques. Pour les chiffres détaillés, voir la référence originale.

Chez les animaux soustraits à l'exposition, on constate une tendance à la récupération : infiltration macrophagique fortement réduite, bronchiolisation moins nette. On n'a pas constaté de fibrose pleurale ou pulmonaire. Il n'y a pas d'accroissement statistiquement significatif de l'incidence des tumeurs pulmonaires. La charge pulmonaire en fibres totales est réduite d'un facteur de 2 à 19 suivant les cas (24/12 comparé à 24/24; réduction d'un facteur de 2 à 5 seulement pour les deux concentrations les plus élevées).

McConnell (1994) - Laines de laitier et de roche 3, 16 et 30 mg.m<sup>-3</sup> - Rats Fisher 344/N

	Témoins	Laine de roche			Laine de laitier			Crocid.
DMA (µm)	-	1,1			1,0			0,3
LMA (µm)	-	18			18			6
mg.m <sup>-3</sup>	0	3,1	16,1	30,4	3,1	16,1	29,9	10
f/ml (total)	0	44	185	264	33	158	245	4214
C.W. 24/24	1,0	2,2	4,0	4,0	2,0	2,2	2,8	4,0
24/12	1,0	1,3	3,3	4,0	1,5	2,0	2,5	4,0
Adénomes (A)	1,6 %	3,5 %	3,5 %	3,5 %	0,9 %	0	2,6 %	9,4 %
Carcinomes (C)	0	0,9 %	0,9 %	0,9 %	0,9 %	0	0,9 %	5,7 %
Ensemble (A + C)	1,6 %	4,4 %	4,4 %	4,4 %	1,8 %	0	3,5 %	14,1 %
Mésotéliomes	0	0	0	0	0	0	0	0,9 %

Tableau 2. Les valeurs sont typiques. Pour les détails, voir la référence originale.

L'inflammation (nombre de macrophages, microgranulomes, degré de bronchiolisation) décroît rapidement après cessation de l'exposition. La fibrose ne régresse pas, mais ne progresse pas non plus. L'élimination des fibres continue pendant les périodes de non exposition : - 25 % pour l'amiante (24/10), - 93 % et - 96 % pour les laines de roche et de laitier respectivement (24/12). Il est important de suivre l'élimination des fibres longues (> 20 µm), les plus actives biologiquement.

Mast (1995 a) - 4 types de fibres réfractaires 30 mg.m<sup>-3</sup> - Rats F 344 mâles

	Témoins	RCF 1	RCF 2	RCF 3	RCF 4	Chrysotile
DMA (µm)	-	1,1	1,1	1,2	1,3	0,08
LMA (µm)	-	24	22	26	10	1,1
mg.m <sup>-3</sup>	0	29,1	28,9	29,2	30,1	10,1
f/ml (total)	0	234	268	213	206	10 <sup>5</sup>
C.W. 24/24	1,0	4,0	4,0	4,3	3,8	4,0
24/12	1,0	4,0	4,0	3,7	3,0	-
Hyperpl. B.A.	3,8 %	13,8 %	12,4 %	12,4 %	6,8 %	18,8 %
Adénomes (A)	1,5 %	6,5 %	3,3 %	8,3 %	1,7 %	10,1 %
Carcinomes (C)	0	6,5 %	4,1 %	7,4 %	1,7 %	8,7 %
Ensemble (A + C)	1,5 %	13,0 %	7,4 %	15,7 %	3,4 %	18,5 %
Prolif. mésoth.	0	7,3 %	1,7 %	10,7 %	7,6 %	0
Mésotéliomes	0	1,6 %	2,5 %	1,7 %	0,8 %	1,4 %

Tableau 3. Fibres sélectionnées : fraction de l'ordre de 1 % du matériau brut. RCF 1 : à base de kaolin; RCF 2 : alumine - silice - zircon; RCF 3 : kaolin de haute pureté; RCF 4 : fibre de kaolin après utilisation (env. 27 % de cristobalite). Hyperpl. B.A. : Hyperplasie broncho-alvéolaire. Les valeurs sont typiques. Pour les chiffres détaillés, voir la référence originale. Voir aussi A 2.

Pour RCF 4 seulement on a observé la formation de micro-nodules de type silicotique disséminés dans le parenchyme pulmonaire.

Chez les animaux soustraits à l'exposition, on constate une tendance marquée à la récupération : infiltration macrophagique fortement réduite, bronchiolisation moins nette. Pas d'évolution en revanche des microgranulomes ni des modifications pleurales (fibrose et hyperplasie). La fibrose pleurale ne progresse pas après arrêt de l'exposition, sauf si cette dernière a atteint 24 mois (suggérant une masse locale critique ?). La charge pulmonaire en fibres totales est réduite d'un facteur de 1,4 à 6 suivant les cas (24/12 comparé à 24/24).

Dans tous les cas, les carcinomes sont trouvés au sein des adénomes (aucun carcinome isolé). L'incidence globale des tumeurs pulmonaires, bien que supérieure à celle des témoins, reste dans la fourchette historique (adénomes : 0 à 8 %, carcinomes : 0 à 6 %; rat F 344 à 24 mois).

### Mast (1995 b) - Kaolin (RCF 1) 3, 9 et 16 mg.m<sup>-3</sup> - rats F 344 mâles

	Témoins	Exposés		
DMA (µm)	-	1,0		
LMA (µm)	-	20		
mg.m <sup>-3</sup>	0	3,0	8,8	16,5
f/ml (total)	0	36	91	162
C.W. 24/24	1,0	3,2	4,0	4,2
24/12	1,0	2,0	3,6	4,0
Hyperpl. B.A.	1,2 %	8,1 %	12,6 %	10,2 %
Adénomes (A)	0,8 %	1,6 %	3,1 %	0,8 %
Carcinomes (C)	0	0	0,8 %	0,8 %
Ensemble (A + C)	0,8 %	1,6 %	3,9 %	1,6 %
Prolif. mésothél.	0,8 %	0	0,8 %	0,8 %
Mésothéliomes	0	0	0,8 %	0

Tableau 4. Hyperpl. B.A. : Hyperplasie broncho-alvéolaire. Les valeurs sont typiques. Pour les détails, voir la référence originale. Voir aussi A 3. Mêmes commentaires que pour Mast 1995 a.

McConnell (1995) - Kaolin (RCF 1) 30 mg.m<sup>-3</sup> - Hamster syrien doré mâle - 18 mois

	Témoins	RCF 1	Chrysotile
DMA (µm)	-	0,9	0,09
LMA (µm)	-	22	1,7
mg.m <sup>-3</sup>	0	29,2	10,8
f/ml (total)	0	256	8,4.10 <sup>4</sup>
C.W. 9/9	1,0	4,0	4,7
18/18	1,0	4,0	5,0
Hyperpl. B.A.	0	0	0
Adénomes (A)	0	0	0
Carcinomes (C)	0	0	0
Hyperpl. mésoth.	0	32 %	2 %
Mésothéliomes	0	41,2 %	0

Tableau 5. Hyperpl. B.A. : Hyperplasie broncho-alvéolaire. Les valeurs sont typiques. Pour les détails, voir la référence originale. Voir aussi A 4.

A signaler chez les hamsters vivants à la fin de l'étude (18 mois d'exposition suivis de 2 mois sans) une aggravation de la fibrose pleurale et l'augmentation du nombre des mésothéliomes. Bien que de nombreux mésothéliomes aient été facilement visibles (24 sur 42), plusieurs n'ont été trouvés qu'avec l'aide du microscope. Cette remarque est importante si on veut comparer avec des études précédentes, dans lesquelles les mésothéliomes n'ont pas été cherchés à l'aide du microscope.

Chez les animaux soustraits à l'exposition, on constate une tendance marquée à la récupération : infiltration macrophagique fortement réduite, bronchiolisation moins nette. Pas d'évolution en revanche de la fibrose pulmonaire, tandis que la fibrose pleurale tend à s'aggraver. La charge pulmonaire en fibres totales est réduite d'un facteur 10 (18/9 comparé à 18/18).

Les mésothéliomes spontanés sont rares chez le hamster. Leur absence suite à l'exposition au chrysotile est surprenante, peut-être parce que le chrysotile migre moins facilement vers la plèvre que le crocidolite. Le parenchyme pulmonaire du hamster semble spécialement résistant à l'induction de cancers par les particules ou fibres.

## 1.2. Essai de synthèse de ces résultats expérimentaux

Laines de verre, de roche et de laitier ne présentent pas de différences significatives par expérimentation animale, à l'exception des réactions fibrotiques, notées pour la seule laine de roche à partir de 16 mg.m<sup>-3</sup> (cf. tableaux 2 et 7). Cependant, ainsi que cela a été évoqué par le G2SAT lors des discussions relatives aux valeurs limites pour les fibres minérales artificielles (G2SAT, 1993 - 1994), le comptage différencié de ces fibres au microscope optique serait impossible, et il est préférable de ne pas différencier les valeurs limites. L'amiante (crocidolite) forme plus

d'adénomes, plus de carcinomes et, seule, des mésothéliomes. A noter que les fibres d'amiante sont (environ 3 fois) plus fines et plus courtes que les autres, et nettement (20 fois ou plus) plus nombreuses.

Certains auteurs considèrent que les fibres de verre devraient être considérées comme cancérogènes (Infante et al., 1994). Selon eux, les rats exposés aux fibres de verre MMVF 10 présentent une incidence significativement accrue ( $p = 0,027$ ; test exact de Fisher) de cancers pulmonaires, et non ceux exposés aux fibres MMVF 11 ( $p = 0,44$ ). De même le test de tendance (Cochran-Armitage), à leur avis le plus approprié pour déterminer une association causale, est significatif pour MMVF 10 ( $p = 0,010$ ) et pas pour MMVF 11 ( $p = 0,117$ ); le test de tendance globale atteint la significativité ( $p = 0,016$ ). D'autres répondent que leurs analyses statistiques ne sont pas valides parce que les groupes témoins sont regroupés à partir d'études différentes (Rossiter et Chase, 1995). On peut également s'interroger sur la validité de regroupement de données hétérogènes (fibres et niveaux d'exposition différents).

Groupe d'expos., mg.m <sup>-3</sup>	Type de fibres de verre				
	MMVF 10		MMVF 11		MMVF 10 + MMVF 11
		p*		p*	p*
0	7/382§ (1,8)	-	7/382 (1,8)	-	7/382 (1,8)
3	0/117§ (0)	> 0,5	4/118 (3,4)	0,25	4/235 (1,7)
16	1/118§ (0,8)	> 0,5	9/120 (7,5)	0,005	10/238 (4,2)
30	7/119§ (5,9)	0,027	3/112 (2,7)	0,400	10/231 (4,3)
Combinées	8/354§ (2,3)	0,440	16/350 (4,6)	0,027	24/704 (3,4)
Tendance	p = 0,010		p = 0,117		p = 0,016

Tableau 6. Résumé des résultats d'Hesterberg et al. (1993) sur rats F 344 exposés (nombre de cas / nombre d'animaux, et pourcentages entre parenthèses) aux fibres de verre. p\* : comparaison avec les témoins. § : Total des témoins des études d'Hesterberg et al. (1993) et Bunn et al. (1993). Tendance : test de tendance globale. D'après Infante et al. (1994, tableau II).

Cependant, pour certaines études apparemment positives, les auteurs considèrent ou bien que l'incidence de la pathologie en cause est anormalement faible pour les témoins (comparée au niveau historique), ou bien que la réponse (relativement élevée) pour les animaux exposés se situe dans la fourchette historiquement observée chez les témoins; ils invalident alors ou mettent en doute les résultats, bien que se référant eux-mêmes à des témoins autres que ceux de l'étude incriminée. Les modalités de comparaison à des témoins ou contrôles devraient être précisées et acceptées par le plus grand nombre pour harmoniser les interprétations.

Les fibres céramiques semblent comparables entre elles dans ces essais (cf. tableau 8). Elles n'induisent sans doute pas (de façon statistiquement significative) d'adénome, peut-être pas de carcinome (sauf à très hautes concentrations), mais provoquent des mésothéliomes avec une incidence expérimentale comparable voire supérieure (à hautes doses) à celle de l'amiante (chrysotile). Les fibres de cette dernière sont (environ 10 fois) plus fines et plus courtes, et nettement (500 fois ou plus) plus nombreuses.

Au vu des résultats de l'expérimentation animale, les FCR sont cancérogènes et fibrosantes par inhalation. Dans les études où l'amiante a servi de contrôle positif, elle a montré un pouvoir cancérogène pour les poumons supérieur à celui des FCR. Se fondant sur la cancérogénicité observée sur plusieurs espèces animales par diverses voies d'exposition et en l'absence de données humaines, l'EPA a classé les fibres céramiques aluminium-silicium en cancérogènes probables pour l'homme (groupe B2). Cependant, elle a classé les fibres d'alumine et de zircone dans le groupe D (non classable du point de vue du potentiel cancérogène pour l'homme) tout en soulignant que ses conclusions sont fondées sur des études utilisant des fibres non alvéolaires (techniques d'injection).

	Témoins	MMVF 10 - 11 / Laines roche - laitier			Crocidolite
DMA ( $\mu\text{m}$ )	-	1,4 - 0,9 / 1,1 - 1,0			0,3
LMA ( $\mu\text{m}$ )	-	17 - 18 / 18 - 18			6
mg.m <sup>-3</sup>	-	3,1 - 4,8	15,8 - 17,1	27,8 - 30,4	10
f/ml	-	29 - 44	145 - 185	232 - 264	4214
C.W. 24/24	1,0	2,0 - 2,5	2,2 - 2,7/4,0§	2,5 - 3,0/4,0§	4,0
24/12	1,0	1,2 - 2,0	2,0 - 3,3§	2,0 - 2,5/4,0§	4,0
Adénomes (A)	1,6 - 2,4 %	0 - 3,5 %	0 - 5 %	2,6 - 5 %	9,4 %
Carcinomes (C)	0 - 0,8 %	0 - 0,9 %	0 - 2,5 %	0 - 0,9 %	5,7 %
Ensemble (A + C)	1,6 - 3,3 %	0 - 4,4 %	0,8 - 7,5 %	2,7 - 5,9 %	14,1 %
Mésothéliomes	0	0	0	0	0,9 %

Tableau 7. Essai de présentation globale des résultats fibres de verre (MMVF 10 ou 11) / fibres de roche ou de laitier (étendue des valeurs), avec témoins et contrôles (crocidolite). Rats F 344. Les valeurs suivies du signe § sont observées pour les seules fibres de roche.

	Témoins	RCF 1 à RCF 4				Chrysot.
DMA ( $\mu\text{m}$ )	-	1,0 à 1,3				0,08
LMA ( $\mu\text{m}$ )	-	10 à 26				1,1
mg.m <sup>-3</sup>	-	3,0	8,8	16,5	28,9 - 30,1 *	10,1
f/ml	-	36	91	162	206 - 268 *	10 <sup>5</sup>
C.W. 24/24	1,0	3,2	4,0	4,2	3,8 - 4,3 *	4,0
24/12	1,0	2,0	3,6	4,0	3,0 - 4,0 *	-
Adénomes (A)	0,8 - 1,5 %	1,6 %	3,1 %	0,8 %	1,7 - 8,3 % *	10,1 %
Carcinomes (C)	0	0	0,8 %	0,8 %	1,7 - 7,4 % *	8,7 %
Ensemble (A + C)	0,8 - 1,5 %	1,6 %	3,9 %	1,6 %	3,4 - 15,7 % *	18,5 %
Mésothéliomes	0	0	0,8 %	0,8 %	0,8 - 2,5 % *	1,4 %

Tableau 8. Essai de présentation globale des résultats fibres céramiques réfractaires (RCF 1 à 4) - fibres d'amiante (chrysotile). Rats F 344. \* : Cette colonne regroupe les 4 essais RCF 1 à 4 (étendue des valeurs) aux environs de 30 mg.m<sup>-3</sup>, les 3 colonnes précédentes ne visent que RCF1.



## 2. Considérations générales sur l'amiante

### 2.1. Données expérimentales

Des études de clairance à court terme chez le rat des différentes fibres d'amiante (amosite, chrysotile, crocidolite) effectuées par Wagner et Skidmore (1965; cité par le HEI-AR) ont montré que, sur une période de 2 mois, la clairance pouvait être décrite par une exponentielle simple dans chaque cas. Pour le chrysotile, la clairance était 3 fois plus rapide que pour les 2 autres, et la charge pulmonaire atteignait un plateau, même pour une exposition de plus longue durée (1 an). Muhle et coll. ont montré sur des rats que la fumée de tabac provoquait le doublement de la charge pulmonaire en fibres de crocidolite par rapport aux non-exposés à la fumée. Pour le chrysotile, un plateau fut également observé, mais il n'y avait aucune influence de la fumée de tabac.

Les modèles utilisés pour décrire la clairance à court terme ne sont pas utilisables pour les expositions de longue durée. Cette observation est peut-être due au ralentissement de la clairance consécutif à la surcharge pulmonaire, ou à l'apparition de phases de clairance différenciées selon la progression de l'atteinte pulmonaire (Sébastien et al., 1994; Jones et al., 1994).

La comparaison, sur des rats, d'expositions prolongées et relativement faibles (5 jours par semaine et 7 heures par jour pendant 1 an) ou intenses et brèves (5 fois le même niveau, mais 1 seul jour d'exposition par semaine, pendant 1 an), montre que les charges pulmonaires sont similaires (amosite ou chrysotile) après un an. Le suivi effectué pendant les 6 mois suivants (sans exposition) a montré que la clairance était plus lente pour le groupe exposé au chrysotile de façon intense et brève que pour celui exposé de façon plus étalée; le contraire était observé pour l'amosite. Bien que la fibrose ait pu être observée sur plusieurs espèces animales après inhalation de divers types d'amiante, ce n'est que sur le rat qu'ont pu être régulièrement observées des incidences accrues de carcinomes bronchiques et de mésothéliomes pleuraux, ce qui fait de cet animal le moins mauvais modèle expérimental d'étude des effets de l'amiante (à l'exception des primates, pour lesquels durée d'expérimentation et coût sont prohibitifs pour de telles études), du moins sur le plan qualitatif.

Plusieurs études ont montré une relation approximativement linéaire entre l'incidence des cancers pulmonaires et la dose inhalée. Cependant, après de courtes périodes d'exposition (1 jour), l'incidence observée était supérieure à ce que prévoit la linéarité. Dans 2 études (Davis et al., 1978; Wagner et al., 1980), les mésothéliomes ont été observés seulement dans les groupes exposés pour les plus courtes durées. Dans d'autres études, ils semblent se produire surtout pour les animaux ayant reçu les doses les plus fortes.

Aérosol	Dose	Fibrose (%)*	Tumeurs (%)
Chrysotile A (UICC)	10 mg.m <sup>-3</sup>	9,2	37,5
	2 mg.m <sup>-3</sup>	3,8	21,4
Crocidolite (UICC)§	10 mg.m <sup>-3</sup>	1,4	2,5
	5 mg.m <sup>-3</sup>	0,8	6,9

\* Le pourcentage a été calculé en relevant le pourcentage de tissu pulmonaire fibrosé relevé à l'examen microscopique pour chaque animal, et en prenant la moyenne des animaux dans chaque groupe d'exposition. § Cet échantillon de crocidolite est, selon le HEI - AR, majoritairement constitué de fibres trop courtes pour provoquer une réponse pathologique maximale.

Tableau 9. Degrés de fibrose (asbestose) et incidences des tumeurs pulmonaires chez des rats exposés par inhalation (Davis et al., 1978, cité par le HEI-AR, p. 6-56, tab. 6-14).

		Durée d'exposition, jours (j.) ou mois (m.), à 10 mg.m <sup>-3</sup>				
		1 j.	3 m.	6 m.	12 m.	24 m.
M O S	Fibrose	1,3	2,9	3,3	4,8	6,0
	Adénomes	9/45	10/37	1/18	9/25	4/21
	Carcinomes	0/45	0/37	1/18	1/25	9/21
	Mésothéliomes	1/45	0/37	0/18	0/25	0/21
C R O C	Fibrose	1,2	3,1	3,2	5,6	6,6
	Adénomes	5/43	12/38	6/18	9/26	9/18
	Carcinomes	1/43	2/38	0/18	9/26	4/18
	Mésothéliomes	1/43	1/38	0/18	2/26	0/18
C H R Y S	Fibrose	1,2	3,3	3,7	5,1	-
	Adénomes	1/42	15/34	4/17	4/23	5/21
	Carcinomes	1/42	3/34	1/17	7/23	5/21
	Mésothéliomes	0/42	0/34	0/17	3/23	1/21
T E M O	Fibrose	-	-	-	-	0/42
	Adénomes	4/44	3/40	-	-	0/42
	Carcinomes	0/44	0/40	-	-	0/42
	Mésothéliomes	0/44	0/40	-	-	0/42

Tableau 10. Degrés de fibrose et incidence des tumeurs pulmonaires en fonction de la durée d'exposition de rats à divers types de fibres d'amiante (Wagner et al., 1974, cité par le HEI-AR, p. 6-56, tab. 6-15). Echelle de cotation de la fibrose : 1 : aucune; 2 : minime; 4 : légère; 6 : modérée; 8 : importante. Pour les tumeurs pulmonaires, le deuxième nombre représente celui des animaux examinés.

A l'évidence, les difficultés d'interprétation sont grandes (Brochard et al., 1994) :

a) Faut-il qu'il y ait une relation dose-réponse ? b) Comment éliminer les réponses dues à la surcharge pulmonaire, laquelle pourrait provoquer de faux positifs ? c) Quelle est la dose minimale interne (de fibres retenues dans le parenchyme pulmonaire, ou dans la plèvre) qui permettrait d'éviter les faux négatifs ? d) Comment prendre en considération les réponses intermédiaires, en particulier les pathologies de type non prolifératif ?

et al. (1996) concluent que "le chrysotile apparaît comme un cancérogène pulmonaire tout aussi puissant que les autres formes d'amiante".

Pour ce qui est du mésothéliome, il est généralement admis que les amphiboles, particulièrement le crocidolite, impliquent un risque disproportionné. Cette observation est peut-être à mettre en parallèle avec la clairance supérieure des fibres de chrysotile (dans la mesure où le risque serait lié à la charge résiduelle en fibres, ce qui semble le cas; McDonald et al., 1989). En revanche, il n'y a pas d'accord sur l'importance de la différence des risques.

A l'extrême, on pourrait se demander si l'exposition au chrysotile n'entraîne qu'un risque négligeable de mésothéliome. Le nombre de cas diagnostiqués parmi les travailleurs des mines du Québec semble prouver le contraire, mais il a été avancé qu'ils pourraient être dus à la présence de trémolite (environ 1,5 % par rapport au chrysotile [McDonald, 1990]; cependant, elle constitue souvent une large proportion des fibres longues retrouvées dans les poumons à l'autopsie). Il n'est donc pas possible d'affirmer que le risque mésothéliome est négligeable suite à l'exposition au chrysotile. Telle est la position exprimée par le HEI-AR et, plus récemment, par Nicholson et Raffn (1995) et Stayner et al (1996).

Un certain nombre d'experts estime que la probabilité d'un mésothéliome dû au chrysotile est faible à très faible, mais qu'elle augmente en cas de très fortes expositions (en principe maintenant disparues) ou d'expositions mixtes (présence d'amphiboles). A titre d'exemple, Rogers et al. (1994) évaluent les risques relatifs, en tenant compte de la clairance relativement rapide du chrysotile, dans l'ordre : 9,1 (crocidolite > 10  $\mu\text{m}$ ), 5,2 (amosite > 10  $\mu\text{m}$ ) et au plus 0,01 (chrysotile < 10  $\mu\text{m}$ ).

### 2.2.2. type de procédé industriel

Huit études dans lesquelles les expositions individuelles ont été estimées ont montré des relations approximativement linéaires entre l'exposition et la réponse, mais les pentes étaient fortement différentes. Pour chaque pente, l'incertitude est grande (peu ou pas de mesurages d'exposition). Il semble se dégager une tendance en fonction du procédé industriel, les plus faibles pentes étant observées pour les mineurs et les travailleurs des produits de friction, les plus fortes pour les travailleurs de l'industrie textile. Ces variations pourraient être dues au traitement et à l'état physique différent (diamètres et longueurs) des fibres d'amiante.

### 2.2.3. Influence d'autres cancérogènes

En ce qui se rapporte au risque de cancer pulmonaire, l'influence la plus reconnue est celle du tabac, dont l'action serait au moins additive selon certaines études, et même multiplicative selon d'autres. Il est difficile de trancher entre ces deux modèles, en raison d'une incidence nettement plus faible chez les non-fumeurs, des incertitudes sur les niveaux des expositions, des possibilités de répartition erronée

d'un faible pourcentage (par ex. 1 à 2 %) de fumeurs parmi les non-fumeurs (HEI-AR).

## 2.3. Evaluation quantitative du risque

En dépit des incertitudes souvent considérables sur les niveaux réels d'exposition passés, que ce soit pour les individus ou des groupes plus ou moins précisément définis de travailleurs, on a essayé de mettre au point des modèles mathématiques décrivant la relation entre l'exposition et le risque de cancer (pulmonaire ou mésothéliome). Bien qu'il soit évident que ces modèles soient toujours criticables (voir par exemple Lovell et Thomas, 1996), parce que arbitraires (en ce sens qu'ils ne prennent pas appui sur des mécanismes biologiques, encore insuffisamment connus), qu'ils reposent sur des données d'exposition plus que lacunaires, et que les extrapolations aux faibles doses diffèrent considérablement, ils ont permis de poser un certain nombre de questions et ont ainsi fait progresser la recherche et les connaissances.

### 2.3.1. Cancer pulmonaire

Selon le HEI-AR (1991), le modèle qui a été le plus utilisé jusqu'à présent, pour le risque cancer du poumon, est de type linéaire : l'excès à 100 du SMR est proportionnel à la durée  $a$  (en années) et à l'exposition moyenne  $f$  (en fibres par millilitre), donc proportionnel à la dose.

$$SMR = 100 \times (1 + K_p \times f \times a)$$

La constante  $K_p$  est caractéristique du type de fibre et de ses propriétés physiques (distribution dimensionnelle), indépendante de l'âge lors de la première exposition et du temps depuis lequel l'exposition a cessé. En réalité, il est difficile de la considérer comme une constante vraie; elle doit de toutes façons être évaluée séparément pour les fumeurs et non-fumeurs.

Par ailleurs, les estimations de  $K_p$  effectuées par des organismes nationaux ou internationaux ne sont pas fondées sur les mêmes choix de cohortes; ainsi l'EPA a repris (en 1986) les 14 études pour lesquelles des estimations des expositions avaient été faites, alors que la Commission Santé et sécurité anglaise n'a retenu (en 1985) que les 3 pour lesquelles existaient des données détaillées. Les évaluations extrêmes de  $K_p$  diffèrent d'un facteur supérieur à 900, la valeur médiane étant proche de 0,5 et la moyenne géométrique pondérée (en fonction inverse de la variance) de 0,01.

L'étude détaillée d'une cohorte de presque 11.000 mineurs suivis entre 1949 et 1966 (expositions mesurées par barboteur à impaction; McDonald et al., 1980) montre une élévation du risque de cancer pulmonaire à partir d'au moins 5 années d'exposition, mais ne permet pas de conclure à une relation linéaire entre la dose et la réponse. Un modèle de forme :

$$SMR = 100 \times (1 + \sqrt{A d})$$

a par exemple été proposé (Sterling et al., 1993); correspondant beaucoup mieux aux données, ce qui n'en établit pas pour autant la validité.

Vont dans le même sens d'une non-linéarité (avec une réponse à faibles expositions supérieure à celle que donnerait l'apparente linéarité à hautes doses) les observations faites d'asbestose chez des personnes non professionnellement exposées (par exemple épouses restant au foyer, personnes habitant près d'une route menant à l'usine), ainsi que d'anomalies pleurales et de mésothéliomes. En 1975, Anderson et al. ont recensé 37 cas de mésothéliomes survenus sur des proches de travailleurs exposés (épouses, enfants, parenté, tous non-exposés professionnellement), publiés dans 9 pays; ils en rapportent eux-mêmes 4, et observent, sur les 326 personnes examinées 25 à 30 années après la première exposition indirecte supposée, une incidence de 35 % d'anomalies radiologiques pulmonaires caractéristiques. Pour 50 % de cette population, la durée de la contamination domestique d'origine professionnelle était inférieure à une année (Anderson et al., 1975).

### 2.3.2. Mésothéliome

Toujours selon le HEI-AR, le modèle décrivant l'incidence du risque mésothéliome proposé est de la forme :

$$I = K_m \times f \times [t^4 - (t - a)^4]$$

formule dans laquelle  $K_m$  est la "constante", et  $t$  le temps passé depuis la première exposition, en années. D'autres auteurs ont utilisé un modèle voisin (indistinguishable du précédent sur le plan statistique, étant données les incertitudes relatives aux données) en incluant de plus une latence de 10 années et avec un exposant égal à 3 au lieu de 4, ce qui s'écrit sous la forme :

$$I = K_m \times f \times [(t - 10)^3 - (t - 10 - a)^3]$$

Bien qu'utilisé pour l'évaluation du risque, ce modèle a été peu appliqué. Une revue effectuée par Nicholson en 1986 donne 4 estimations de  $K_m$  dont les extrêmes diffèrent d'un facteur 20 (valeur médiane proche de  $10^{-8}$ ; voir aussi la revue de Nicholson et Raffn, 1995).

## 2.4. Conclusions

En raison des incertitudes de toute nature impliquées dans ces évaluations, les conclusions qui peuvent être tenues pour sûres ou très probables sont limitées. D'après le HEI - AR (Health effects institute - Asbestos research), elles sont les suivantes :

- 1) Pour les cohortes exposées professionnellement à des concentrations atmosphériques élevées de fibres d'amiante, on observe que les risques de cancers pulmonaires et de mésothéliomes augmentent avec l'importance (niveau et durée) de l'exposition;

- 2) Les données ne permettent pas de définir avec précision des relations entre l'exposition et le risque. Elles sont compatibles avec des modèles conventionnels selon lesquels : a) le risque relatif de cancer pulmonaire augmente avec l'importance de l'exposition; b) l'accroissement du risque absolu de mésothéliome provoqué par chaque brève exposition supplémentaire est proportionnel à l'importance de cette exposition supplémentaire et au temps passé depuis, élevé à la puissance 2 ou 3.
- 3) Pour ce qui est du risque de cancer pulmonaire, les effets dus à l'amiante et au tabac apparaissent plus vraisemblablement multiplicatifs qu'additifs.
- 4) Fumer n'a pas d'influence visible sur le risque de mésothéliome.
- 5) La comparaison de différentes cohortes montre que le risque de mésothéliome pleural est sensiblement plus élevé suite à l'exposition au crocidolite qu'à l'amosite ou au chrysotile. Les mésothéliomes péritonéaux ont presque tous été attribués à l'exposition à l'amosite ou au crocidolite.
- 6) L'absence de mesurages adéquats d'exposition limite fortement la fiabilité des évaluations de risque, en particulier pour celles relatives aux risques d'exposition à faibles concentrations de fibres de tailles et natures différentes.
- 7) La plupart des groupes exposés professionnellement l'ont été à plusieurs types de fibres, et les données relatives à chacun des types sont inadéquates et inhomogènes.

Pour le dire autrement, il n'existe pas de modèle mathématique validé liant le risque de cancer à l'exposition à l'amiante. On ne peut donc nullement prendre appui sur les extrapolations qu'ils permettent pour quantifier le risque à faible dose.

Lors de 3.000 autopsies effectuées sur des personnes décédées dans 3 grands hopitaux new-yorkais et représentant diverses classes sociales et types de métiers, on trouva des corps asbestosiques dans 45 % des 126 cas où la charge pulmonaire fit l'objet d'un examen détaillé par microscopie optique, puis électronique à transmission. La prévalence était fonction du métier (et de son lien avec l'amiante), du sexe (hommes plus atteints que les femmes) et de l'âge (HEI - AR, p. 6-8). Seulement 0,56 % des 9256 fibres de chrysotile comptées au total étaient de longueur supérieure à 5  $\mu\text{m}$ . Les fibres longues se retrouvaient de préférence chez les personnes ayant été professionnellement exposées. Les auteurs concluent que la biopersistance du chrysotile est un fait, tout comme son épuration, et proposent d'exclure du comptage les fibres de longueur inférieure à 1  $\mu\text{m}$ , qui semblent refléter une exposition non professionnelle. (Langer et Nolan, 1994)

Cette étude et d'autres semblables, et leurs limites mêmes (les corps asbestosiques sont un témoin insuffisant de l'exposition à l'amiante; la plupart des fibres trouvées

dans les poumons de la population générale n'étaient pas visibles en microscopie optique), montre qu'il existe vraisemblablement un seuil en deçà duquel le risque est très limité voire négligeable. Ce seuil n'a aucune raison d'être identique pour tous les individus, mais pourrait être très bas, comme tendent à le montrer les observations faites sur des populations non exposées professionnellement. Cette conclusion n'est pas applicable aux fumeurs, susceptibles de cancers pulmonaires en dehors de toute exposition à l'amiante.

### 3. Fibres minérales vitreuses artificielles (FMA)

#### 3.1. Position des FMA dans l'ensemble des fibres

Les FMA sont situées dans un ensemble de fibres très diverses, d'inégale importance industrielle (A.P.F.E. et al., 1991; figure 1).

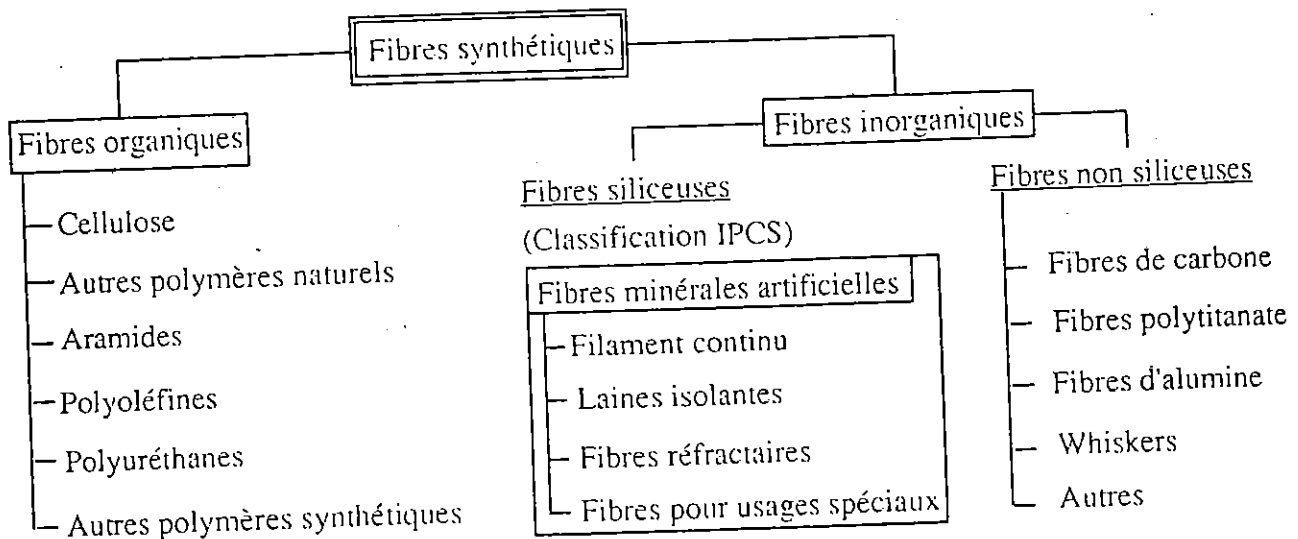


Figure 1. Classement général possible des fibres synthétiques.

"Au contraire de fibres naturelles comme l'amiante, les FMA sont amorphes. Elles ne se séparent pas en fibrilles dans le sens de la longueur, mais peuvent se rompre transversalement, donnant naissance à des fibres plus courtes. Les fibres céramiques peuvent cristalliser partiellement sous forme de cristobalite quand elles sont exposées suffisamment longtemps à des températures de l'ordre de 1.000° C.

"Les FMA sont fabriquées à des diamètres nominaux qui varient en fonction du type de fibre, de son utilisation, et du procédé de fabrication. Les diamètres réels des fabrications brutes sont répartis autour de cette valeur, plusieurs fois supérieurs ou inférieurs. Une variété de diamètres nominaux sont fabriqués pour les diverses fibres :

- filaments continus : diamètres de 6 à 15 micromètres;
- laines isolantes : diamètres de 2 à 9 micromètres;
- fibres à usage spécifique : diamètres de 0,1 à 3 micromètres;

- fibres réfractaires : diamètres de 1.2 à 3 micromètres." (Kojola et Moran, 1992)

Paramètres classants	Total des alcalins et alcalino-terreux en poids		
	Moins de 2 %	De 2 à 18 %	Plus de 18 %
Fibres parallèles et moins de 0,1 % en poids de $d < 4 \mu\text{m}$	Fibres céramiques en filament continu	Filament (de verre) continu *	Filament (de verre) continu *
Fibres non parallèles et plus de 1 % en poids de $d < 3 \mu\text{m}$ et moins de 1 % en poids de $d < 1 \mu\text{m}$	Fibres céramiques réfractaires	Grosses fibres pour usages spéciaux (sous-groupe rare)	Laines d'isolation
Fibres non parallèles et plus de 1 % en poids de $d < 1 \mu\text{m}$	Fibres céramiques réfractaires	Fines fibres de verre pour usages spéciaux	Fibres fines de verre pour usages spéciaux
* La seule exception connue est un produit d'importation (d nominal 3,5 à 5 $\mu\text{m}$ ) mis sur le marché en petite quantité (60 tonnes en 1990) et non vendu sous forme de fibres isolées.			

Tableau 11. Différenciation des fibres minérales artificielles siliceuses selon des paramètres physico-chimiques (d'après l'A.P.F.E. et coll., 1991); d est le diamètre.

### 3.2. Epidémiologie

Les études épidémiologiques les plus importantes pour évaluer le potentiel cancérogène éventuel des fibres de verre, de laine de roche ou de laitier ont été menées sur 21.967 travailleurs dans 13 usines de 7 pays d'Europe, et aux Etats-Unis sur 16.661 travailleurs dans 17 usines de production de laines de roche, laitier ou verre et de filament continu. Deux études de moindre dimension ont concerné 2.557 travailleurs d'une usine de laine de verre en Ontario, et 1.374 travailleurs de laine de verre en France. Une étude suédoise a porté sur 135.026 travailleurs du bâtiment exposés de façon intermittente à ces divers types de fibres. D'autres données se rapportent à des sous-cohortes.

#### 3.2.1. Fibres de verre

"Dans la cohorte des ouvriers de production de laine de verre située aux Etats-Unis, l'exposition moyenne aux fibres de verre de diamètres inférieurs à 3 micromètres a été estimée à environ 0,03 f/ml.

"Les taux de mortalité par cancer des voies respiratoires étaient légèrement augmentés, bien que de façon non significative, par rapport aux taux de mortalité nationaux ou locaux. Pour les ouvriers dont la première exposition remontait à plus de 20 ans, aucune mortalité significative par cancer des voies respiratoires n'a été



rapportée pour les usines ne fabriquant que de la fibre de verre, mais elle était significativement augmentée pour les ouvriers des usines fabriquant à la fois de la laine de verre et des filaments continus. Une tendance croissante mais non significative, en fonction du temps passé depuis la première exposition, a été rapportée pour les ouvriers de la laine de verre exposés au moins une fois aux fibres de petits diamètres. Aucune relation n'a été mise en évidence en fonction de la durée de l'exposition ou de l'exposition cumulée.

"Dans la sous-cohorte européenne des ouvriers produisant des fibres de verre, les taux globaux de mortalité par cancer pulmonaire étaient augmentés de façon significative par rapport aux taux nationaux, mais non par rapport aux taux locaux. Pour les ouvriers de la laine de verre exposés pour la première fois plus de 20 ans auparavant, la mortalité par cancer pulmonaire était également augmentée. Aucune tendance significative n'a été observée en fonction du temps depuis la première exposition ou en fonction des phases techniques du développement industriel.

"On a observé dans l'étude Canadienne une mortalité significativement augmentée par cancer pulmonaire chez les travailleurs de la laine de verre. Cependant, il n'y avait aucune relation avec la durée d'emploi ou le temps passé depuis la première exposition.

"On n'a trouvé aucune relation apparente entre la mortalité par maladies non cancéreuses des voies respiratoires et l'exposition aux fibres de verre. L'EPA a classé les fines fibres de verre et la laine de verre comme cancérogènes humains potentiels (groupe C)." (Kojola et Moran, 1992)

Après actualisation des données relatives aux cohortes européennes, Boffetta et al. (1995) concluent que, pour les fibres de verre, "le relatif excès des cancers pulmonaires est nettement réduit après application aux taux nationaux de mortalité de facteurs d'ajustement locaux, et ne présente pas de relation avec la durée d'emploi ni le temps depuis la première embauche".

### 3.2.2. Laines de roche et de laitier

"Dans une étude transversale de la cohorte des ouvriers exposés aux laines de roche et de laitier, une augmentation significative des cancers des voies respiratoires a été rapportée, après contrôle portant sur la consommation de tabac. (...) L'exposition moyenne des ouvriers étudiés aux Etats-Unis a été estimée à 0,353 f/ml pour les fibres de diamètre inférieur à 3 micromètres.

"Dans la cohorte Européenne, un accroissement non significatif de mortalité par cancer pulmonaire a été observé dans la cohorte exposée à la laine minérale, que ce soit par rapport aux taux de mortalité locaux ou nationaux. Pour les ouvriers de la laine minérale exposés pour la première fois 20 ans ou plus auparavant, un accroissement non significatif de mortalité par cancer pulmonaire a été trouvé. Cependant, dans les phases de production anciennes et intermédiaires (où l'exposition a probablement été plus marquée), un accroissement significatif de

mortalité par cancers pulmonaires a été rapporté pour les ouvriers exposés pour la première fois 20 ans ou plus auparavant." (Kojola et Moran, 1992)

		Fil continu	Laine de verre	Laines de laitier ou de roche
		97 / 92	103 / 109	124 / 134
Nombre d'années depuis la première exposition	< 10			104 / 90
	10 - 19			122 / 157
	20 - 29		(1)	124 / 127
	> 30			185 / 135
Phase technologique	- initiale			257 / -
	- interm.			141 / -
	- récente			111 / -

Tableau 12. Etudes épidémiologiques : SMR (Europe / Etats-Unis) pour les cancers pulmonaires (laines de verre et laines minérales). (1) SMR (par rapport aux taux de mortalité locaux) 111,8 pour la cohorte globale (U.S.A.) et 113,5 pour ceux exposés plus de 20 ans, tous deux significatifs au risque de 5 %. D'après Infante et al., 1994.

"Se fondant sur les études épidémiologiques et expérimentales, l'EPA a classé la laine minérale comme cancérigène humain probable (B1)." (Kojola et Moran, 1992)

Boffetta (CIRC) et collaborateurs (1995) ont actualisé les données épidémiologiques européennes sur les personnes exposées aux laines de verre, de roche et de laitier. En résumé, le suivi a été prolongé jusqu'en 1990, 91 ou 92, selon l'usine. Un ensemble de 22.002 personnes employées à la production, dont 18.769 hommes, ont totalisé 489.551 personnes x années (p.a) d'observation. Trois sous-cohortes ont été distinguées : laines de roche ou laitier (RL, 221.871 p.a), de verre (LV, 201.015 p.a) et filament continu (FC, 66.665 p.a). Pour un total de 4.521 décès (sur 3.966,3 attendus, SMR 114, intervalle de confiance à 95 % : 111 - 117), 1.788 se sont produits depuis l'étude précédente.

Cause du décès	Cohorte globale	RL	LV	FC
Toutes causes	114* (4.521)	118* (2.258)	107* (1.936)	130* (327)
Tous cancers	113* (1.130)	114* (537)	111* (518)	109 (75)
Cancers pulmonaires	132* (344)	137* (162)	127* (157)	127 (25)

Tableau 13. SMR observés (nombre de décès). \* : statistiquement significatif au risque de 5 %. D'après Boffetta et al. (1995).

Des SMR élevés ( $p < 0,05$  pour la cohorte globale) ont également été observés pour les cancers de la cavité orale, du pharynx et du larynx (SMR global 144; RL, 168, LV 117\*), les ischémies cardiaques (respectivement 106, 102\* et 109), cirrhose hépatique (158, 168 et 98\*) et autres causes (148, 164 et 110\*). La mortalité par bronchite, emphysème ou asthme ne présentait pas d'accroissement significatif. Les travailleurs employés depuis moins d'un an présentaient une mortalité supérieure à celle des autres (SMR toutes causes 145\* et 105\*, respectivement).

	Nombre d'années d'emploi dans les FMA				Globalement	Tendance (P)
	0 - 9	10 - 19	20 - 29	30 +		
Cohorte globale	96 (39)	117 (101)	129*(114)	138*(90)	123*(344)	0.05
RL	98 (17)	133 (48)	142* (55)	171* (42)	139* (162)	0,05
LV	71 (13)	112 (43)	122 (53)	120 (48)	112 (157)	0,16
FC	183 (9)	83 (10)	98 (6)	0 (0)	107 (25)	0,17

Tableau 14. Mortalité par cancer pulmonaire [SMR observés (nombre de décès)] selon la durée d'emploi dans les FMA (ici par rapport aux taux de mortalité locaux: travailleurs de moins d'un an d'emploi non inclus) et globalement, avec test de tendance (probabilité). \* : statistiquement significatif au risque de 5 %. D'après Boffetta et al. (1995).

Selon les auteurs (p. 23), "plusieurs caractéristiques sont compatibles avec une relation causale entre l'emploi dans les FMA et un risque accru d'incidence et de mortalité par cancer pulmonaire. L'accroissement de ces 2 paramètres peut difficilement être expliqué par le seul hasard, puisque retrouvé dans toutes les sous-cohortes et la plupart des usines. De plus, les analyses en fonction du temps passé depuis l'embauche et de la durée d'emploi montrent des tendances qui, bien que n'atteignant pas formellement la significativité statistique, sont compatibles avec cette hypothèse. Mais, en raison de l'amélioration de l'hygiène industrielle et de l'abaissement des niveaux d'exposition, il faut souligner que la durée d'emploi est un mauvais indicateur de la dose, puisque de courtes périodes à des niveaux très élevés ont pu mener à des doses équivalentes ou supérieures à celles reçues sur de longues périodes avec de faibles expositions".

"Il semble peu probable que les principaux facteurs de confusion puissent rendre compte séparément de cet accroissement. Pris ensemble, ils pourraient, en théorie, l'expliquer. Mais, surtout en l'absence d'information quantitative détaillée, une telle combinaison de facteurs de confusion excluant l'environnement professionnel est peu crédible. Elle ne constitue pas non plus une explication vraisemblable des résultats observés en fonction du temps passé depuis l'embauche et de la durée d'emploi" (ib., p. 25). Les auteurs concluent (p. 30) que "des données complémentaires sont nécessaires pour conclure plus clairement sur l'existence d'un lien causal possible entre l'exposition aux laines de roche et laitier et le cancer pulmonaire (...), en réalisant maintenant une analyse cas-témoins, dans la sous-cohorte laines de roche et de laitier, traitant les questions du facteur de confusion par le tabagisme et des autres expositions professionnelles, et évaluant de façon aussi précise que possible les expositions individuelles passées aux fibres alvéolaires".

### 3.2.3. Fibres céramiques réfractaires (FCR)

Aucune étude épidémiologique de mortalité des ouvriers exposés aux FCR n'a été réalisée; on ne peut donc entreprendre actuellement aucune évaluation de la mortalité dans ce domaine.

Selon Douglas (1991), les principales conclusions sont les suivantes :

- Mis à part le cancer pulmonaire, aucune des pathologies dues à l'amiante (mésothéliome et asbestose) n'a été observée sous forme de SMR ou SIR élevés dans les cohortes exposées aux fibres de verre, roche ou laitier;
- Les SMR pour le cancer pulmonaire étaient comparables dans les différentes études (160 à 264 pour le crocidolite et, pour les fibres de roche ou laitier, 125 à 257 dans les études européennes et 131 à 158 dans les études américaines). Les auteurs des études sur les fibres de verre, roche ou laitier affirment que les différences tabagiques entre exposés et témoins n'expliquent pas l'excès des cancers. Pour leur part, les auteurs des études sur le crocidolite ont avancé que le SMR avait pu être augmenté par un tabagisme marqué dans leur cohorte, et que l'excès de cancers dus à l'amiante seul est donc à réduire en conséquence.
- Les évaluations des doses cumulées n'ont pu être qu'approximatives, les doses réelles étant vraisemblablement surestimées pour les fibres de verre, roche ou laitier, et sous-estimées (d'un facteur qui pourrait atteindre 10) pour le crocidolite.
- Si on suppose valides les comparaisons entre études des SMR et des doses en nombre de fibres, les fibres de verre, roche ou laitier sont nettement plus cancérigènes pour le parenchyme pulmonaire que le crocidolite. Cette conclusion n'est pas cohérente avec ce que l'on sait des toxicités expérimentales comparées de ces fibres et du crocidolite, des différences entre diamètres des fibres, et de l'absence de mésothéliomes et de pneumoconioses.
- Une explication plus rationnelle de l'élévation des SMR pour les cohortes exposées aux fibres de verre, roche ou laitier, serait que les habitudes tabagiques, le faible statut socio-économique des travailleurs dans les années 40 - 50, et un environnement de travail généralement médiocre et pollué se sont combinés pour provoquer ces excès, plutôt que les fibres par elles-mêmes.

L'auteur estime de plus que la complexité des facteurs de confusion possibles rend très peu probable une meilleure exploitation des informations relatives aux cohortes exposées aux Etats-Unis et en Europe.

Des publications plus récentes (Chiazze et al., 1995; Marsh, 1995) tendent à montrer qu'une correction plus fine du tabagisme abaisserait les SMR à des niveaux non statistiquement différents, au risque de 5 %, de ceux des populations témoins. Cependant les corrections proposées (Chiazze et al., 1995) sont fondées sur des données incomplètes du tabagisme des populations locales et nationales (et non celles de la cohorte réelle, mal connues), le risque de classification incorrecte entre fumeurs et non-fumeurs reste présent (la stratification sur le paramètre tabagisme est hors d'atteinte), et les SMR calculés restent très sensibles à toute modification de cette partition, ou exclusion de cas positifs d'étiologie incertaine. Il est possible, malgré les efforts d'évaluation plus objective et plus fine de ce facteur de confusion

entrepris ou à entreprendre (Boffetta, 1995, conclusions). qu'on en revienne finalement à l'appréciation de Douglas rappelée ci-dessus.

La communication de Marsh lors du symposium de Sydney en octobre 1995 n'est publiée actuellement que sous forme d'un résumé d'une page, ce qui ne permet pas une analyse détaillée. Deux sous-cohortes (N, 3035 ouvriers, et O, 443 ouvriers) exposées aux laines de roche et de laitier ont été examinées après obtention de données plus complètes pour la période 1946 - 1989 (ajout de travailleurs, histoires professionnelles actualisées, compléments sur la consommation de tabac, caractérisation des expositions aux fibres, et étude cas-contrôle des cas de cancer pulmonaire comme proposé par le CIRC). Un total de 1.018 décès a été enregistré pour ces 2 cohortes; les certificats de décès ont été obtenus pour 1.011.

Pour la cohorte N est observé, sur cette période complète, un SMR de 117 (71 décès; non statistiquement significatif au risque de 5 %). Une analyse statistique détaillée révèle l'hétérogénéité des risques entre usines, mais aucune association statistiquement significative avec la race, l'âge à l'embauche, le temps passé depuis le premier emploi ou l'ancienneté.

Pour la cohorte O, le SMR "toutes causes" est de 102 (210 décès; taux de mortalité locaux). Il y a un excès statistiquement significatif de cancers du système respiratoire (SMR = 152, 32 décès, taux de mortalité locaux). Il n'y a pas de relation apparente avec l'ancienneté, mais un gradient positif est observé avec le temps passé depuis le premier emploi. Un excès statistiquement significatif (SMR = 153; 20 décès) est observé pour les maladies respiratoires non cancéreuses, mais il n'apparaît pas lié à l'ancienneté ou au temps passé depuis le premier emploi. Les excès constatés dans cette cohorte pourraient être associés à l'utilisation connue de l'amiante dans l'usine.

Aucun mésothéliome n'a cependant été relevé.

### 3.3.2. Classement des fibres en catégories "Cancérogène" - VLEP

Le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) a classé les laines de roche et laitier en classe 2B (potentiellement cancérogène pour l'homme), précisant que l'évidence est limitée (laine de roche) ou inadéquate (laine de laitier) pour l'homme. La laine de verre a également été classée en 2B en raison des résultats d'essais par injection intracavitaire avec des fibres durables. Le filament continu a été classé en 3 (non classable) et les fibres céramiques réfractaires en 2B (pas d'élément pour l'homme, mais évidence suffisante chez l'animal).

C'est compte tenu de ces données que des VLEP ont été fixées, après échanges de vues avec les professionnels concernés (G2SAT, 93 - 94) :

1,5 fibre par millilitre pour les fibres de verre, roche et laitier  
(et 1 f/ml en 1997);

1 fibre par millilitre pour les fibres céramiques  
(et 0,6 f/ml en 1997).

Le classement des fibres établi par le CIRC est considéré par certains auteurs comme trop peu sévère (Infante et al., 1994; cette publication est présentée à la fois comme un "rapport officiel du gouvernement des Etats-Unis et, comme tel, appartenant au domaine public aux U.S.A.", et comme "ne représentant pas nécessairement le point de vue de l'OSHA") dans un rapport concluant que "les fibres de verre sont cancérogènes" et que, comparées à l'amiante en termes de potentialité (rapportée au nombre de fibres), "ces fibres pourraient être aussi dangereuses ou même plus dangereuses que les fibres d'amiante". Pour ces auteurs, non seulement les résultats d'essais par injections intracavitaires doivent être pris en compte, mais ceux des études expérimentales par inhalation et épidémiologiques doivent être ré-interprétés comme significatifs et positifs. Le débat continue entre acteurs de diverses origines, sans évolution des positions respectives (Hesterberg, 1996; Infante et al., 1996; McConnell, 1996; Weiss, 1996).

### 3.3.3. Classement global par ordre de toxicité

Partant de l'ensemble de ces données, on peut proposer un tableau qualitatif positionnant globalement, par ordre de toxicités décroissantes, les fibres d'amiante et les fibres minérales artificielles inhalables.

Fibres inhalables de :	Appréciation qualitative du risque
Amiante	Provoquent chez l'homme des cancers pulmonaires et de la plèvre, des fibroses pulmonaires, ainsi que des plaques pleurales.
Fibres céramiques réfractaires	Provoquent chez l'animal d'expérience des cancers et fibroses pulmonaires. Des plaques pleurales ont été observées chez l'homme.
Laines de roche	Provoquent des fibroses pulmonaires chez l'animal d'expérience, aux forts niveaux d'exposition.
Laines de laitier, laines de verre	Ne provoquent pas de fibrose pulmonaire chez l'animal d'expérience, même à forte exposition.

Tableau 16. Toxicités comparées, par ordre décroissant de risque de cancer (poumon et plèvre) et / ou fibrose, de l'amiante et des FMA.

Des classements plus élaborés font l'objet de discussions au niveau européen (voir paragraphe 5.4).

## 4. Compréhension globale actuelle du phénomène

### 4.1. Facteurs de forme

De nombreux éléments expérimentaux montrent que la pathogénicité des fibres est fonction de leur longueur, les fibres les plus longues étant les plus dangereuses.

Dès la fin des années 40, des expériences montraient que les fibres d'amiante courtes provoquaient significativement moins de fibrose pulmonaire que les longues. Ces travaux ont été confirmés par de nombreuses équipes différentes (voir par exemple Davis et Jones, 1988). Cet effet fut aussi constaté pour la fibrose induite par injection intratrachéale de fibres de verres sélectionnées par tailles.

L'importance du paramètre longueur des fibres en lien avec les néoplasmes a été montrée par Stanton et collaborateurs ainsi que par Pott et collaborateurs. Ces travaux montrent que, quel que soit le minéral (amiante ou autres minéraux fibreux), l'apparition de mésothéliomes après injection intrapleurale ou intrapéritonéale est étroitement liée au nombre des fibres de longueur supérieure à 8 microns et de diamètre inférieur à 0,25 microns. Ceci semble lié à la possibilité de phagocytose par les macrophages alvéolaires. Dans leurs conditions expérimentales, les fibres de verre étaient presque aussi fortement cancérogènes que celles d'amiante, et aucun minéral comportant des fibres longues et fines ne donnait de résultat négatif.

Ces techniques d'injection amplifient la réponse tissulaire aux fibres, en excédant ou court-circuitant les mécanismes de clairance. Il est important de vérifier si fibrose et néoplasmes dépendent des mêmes paramètres lorsque les fibres sont inhalées. La difficulté de préparer des quantités suffisantes d'aérosols de fibres aux dimensions convenables a retardé ces travaux, le broyage ne permettant pas d'éliminer toutes les fibres longues (les plus actives), et modifiant de plus les propriétés superficielles des fibres. Ce n'est qu'en 1986 que Davis et collaborateurs purent comparer un échantillon d'amosite, dont presque toutes les fibres étaient de longueur inférieure à 5 microns, à un autre non traité, contenant de nombreuses fibres longues. L'échantillon à fibres courtes ne provoqua par injection aucune fibrose et un seul mésothéliome à la dose maximale, alors que celui à fibres longues se montra fortement pathogène. La démonstration sans doute la plus frappante fut réalisée par l'équipe de Wagner avec des échantillons d'érionite : l'incidence des mésothéliomes, de presque 100 % avec un échantillon normal, se révéla nulle avec un échantillon de fibres courtes.

Si l'influence de la longueur des fibres a été amplement démontrée, il reste impossible de préparer des échantillons où toutes les fibres auraient la même longueur, et donc de comparer les nocivités de fibre à fibre de façon fine. Il est en tout cas certain que les fibres de longueur inférieure à 5 microns sont nettement moins dangereuses que les autres.

## 4.2. Biopersistance

L'importance de la durabilité en milieu biologique fut soupçonnée à cause d'apparentes différences de pathogénicité entre différents types d'amiante, particulièrement en ce qui se rapporte à leur capacité à produire des tumeurs chez l'animal ou l'homme. Les études épidémiologiques montrent que l'apparition de mésothéliomes, et sans doute aussi de carcinomes pulmonaires, est plus fortement corrélée à la présence des amphiboles, crocidolite et amosite, qu'à celle du chrysotile. Il a été montré, depuis, que le chrysotile est nettement plus facilement éliminé du poumon humain que les autres formes; la raison exacte n'en est pas élucidée, mais il est souvent admis qu'elle se trouve dans la solubilité relative de cette forme (relargage du magnésium). Le chrysotile ne présente pratiquement plus d'activité cancérogène (par injection intracavitaire) après attaque acide, laquelle dissout la majorité du magnésium (cf. A5).

Dans une expérience de Muhle, Pott et coll. (1987, rapportée par Davis, 1994), des mesurages comparés de biopersistance dans le poumon du rat après inhalation ont donné les résultats suivants.

	F. V.	Crocid.	Chrysot.
En masse	35	58	10
En nombre <sup>a)</sup>	60	45	64
Fb > 5 µm seules	35	92	33

Tableau 17. Rétention (%) des fibres 1 an après la fin de l'exposition.  
F. V. : fibres de verre; Crocid. : crocidolite; Chrysot. : chrysotile. a) : en comptant toutes les fibres.

Les temps de demi-vie comparés de fibres de verre superfines ont été comparées chez des babouins au cours d'inhalation longue durée (3 à 4 années à environ 1.000 fibres par millilitre) par Rendall et du Toit (1994).

Echantillon	% < 0,32 µm dia.	% < 5 µm long.	T <sub>1/2</sub> (mois)	Remarques
Fibre de verre	30,3	9,6	6,4	Fibre superfine spéciale
Crocidolite	44,2	90,9	50	Echantillon UICC
Amosite	27,4	58,8	18	Echantillon UICC
Chrysotile	25,6	50,0	N.M.	Echantillon UICC

Tableau 18. Quatre groupes de 12 babouins ont été exposés. N.M. : non mesuré, tous les babouins exposés étant morts, à l'exception d'un seul, avant la fin de l'expérimentation. D'après Rendall et du Toit (1994).

Il semble également que la biopersistance soit fonction de la longueur des fibres, et qu'elle soit, logiquement, différente en milieu intracellulaire ou extracellulaire (Collier, 1995; Luoto et al., 1996).

Les principales questions soulevées par ce paramètre sont (Brochard et al. 1994) :  
a) existe-t-il un seuil en-dessous duquel la biopersistance est insuffisante pour initier une réaction irréversible ? b) Quel modèle expérimental recommander pour



évaluer la biopersistance ? c) Quels sont les paramètres qui permettent de prédire la biopersistance (dimensions, composition chimique, structure polyatomique, caractéristiques de surface) ?

L'apparition récente de modèles mathématiques liant pathogénicité et biopersistance (Eastes et Hadley, 1996) de façon qualitativement correcte et quantitativement approchée semble annoncer des éléments de réponse à certaines de ces questions.

### 4.3. Autres facteurs

D'autres facteurs influencent la réponse à l'effet cancérigène, notamment l'usage du tabac (synergie), mais aussi l'inhalation en grande quantité d'autres aérosols alvéolaires insolubles, même non connus pour leur pathogénicité. Pour ce qui est du mésothéliome, la fibre doit être transportée à la plèvre et il est vraisemblable qu'interviennent des facteurs autres que sa géométrie. Ainsi, l'érionite induit des mésothéliomes avec une incidence très nettement supérieure aux principaux types d'amiante, alors que la géométrie de ses fibres est semblable à celle des amphiboles. On peut donc imaginer que des propriétés de surface interviennent. Par ailleurs, il a été montré que le transport à la plèvre peut être influencé par la présence d'autres poussières.

Il semble possible, d'après certaines études, que la fibrose du parenchyme pulmonaire soit plutôt liée à l'exposition totale cumulée et que les pics d'exposition contribuent à rendre compte des tumeurs pleurales. Des indices d'exposition à prendre en compte de façon spécifique à chaque risque pathologique induit par l'amiante ont été proposés par Lippmann en 1988 après une revue globale de la littérature. Leur pertinence est moins bien établie pour le chrysotile que pour les amphiboles.

Pathologie	Indice d'exposition à prendre en compte
Asbestose	Surface totale des fibres de longueur supérieure à 2 microns et de diamètre supérieur à 0,15 microns.
Mésothéliome	Nombre de fibres de longueur supérieure à 5 microns et de diamètre inférieur à 0,1 microns.
Cancer pulmonaire	Nombre de fibres de longueur supérieure à 10 microns et de diamètre supérieur à 0,15 microns.

Tableau 19. D'après Lippmann (1998).

Des observations effectuées *post mortem* sur des personnes exposées et témoins ont montré que les fibres sont distribuées de façon très hétérogène dans la plèvre, et dirigées, sans doute par un mécanisme actif, dans des points précis où elles se concentrent, pouvant atteindre là des concentrations égales ou supérieures à celles dans le parenchyme pulmonaire (Boutin et al., 1996), avec des concentrations très faibles ou indétectables à quelques centimètres de distance. Par ailleurs, le diamètre mesuré des fibres était de  $0,19 \mu\text{m}$  - soit le double de la limite proposée par

Lippmann - et plus de 60 % des fibres étaient de longueur inférieure à 5  $\mu\text{m}$  (10 % de fibres de longueur supérieure à 8  $\mu\text{m}$ ).

#### 4.4. Mécanismes d'action

Les mécanismes de l'effet cancérigène apparaissent très complexes et multiformes (Walker et al., 1992; Barrett, 1994). Cet effet résulterait, entre autres, de l'accroissement durable de la production de nombreux facteurs émis par les cellules de défense du poumon (principalement macrophages alvéolaires et polymorphonucléaires; voir par exemple Brody, 1993). Plusieurs auteurs ont montré l'importance des espèces réactives de l'oxygène et de molécules pouvant interagir (notamment le fer II; Pézerat et al., 1992; Fubini et Mollo, 1995; Howden et Faux, 1996). A souligner aussi que de nombreux résultats se positionnent de façon plus cohérente quand ils sont rapportés à la surface totale des fibres ou des particules plutôt qu'à leur masse ou à leur nombre. On retrouve sans doute, dans cette observation, l'importance sous-jacente et générale des réactions chimiques initiées par la présence des fibres.

### 5. Conclusions

#### 5.1. Ne pas négliger les enseignements du passé

Les dangers de l'amiante sont démontrés. L'histoire incite de façon pressante à ne pas négliger les enseignements du passé (Elmes, 1991). Le recul nécessaire à l'évaluation du risque cancérigène réel des fibres réfractaires pour l'homme est probablement insuffisant. Sur ce point, les résultats d'études expérimentales menées dans des conditions comparables peuvent être, à notre avis, qualifiés d'inquiétants.

#### 5.2. Adopter une visée de prévention

Dans l'état actuel des connaissances, la prévention demande de considérer comme également dangereuses toutes les fibres dont les caractéristiques dimensionnelles (longueur et diamètre) et physico-chimiques (induisant la durabilité en milieu pulmonaire humain) sont compatibles avec le risque d'apparition à long terme de cancers. Cela implique d'examiner ou d'établir, par exemple, les données relatives aux fibres les plus utilisées, y compris organiques comme celles de laine ou de cellulose, dont l'innocuité ne peut être présumée a priori (voir par exemple Davis, 1995; Tatrai et al., 1996). L'OMS écrit à ce sujet (Environmental health criteria 151, p. 76) que "les fibres respirables et biopersistantes doivent être contrôlées de la même façon que l'amiante, jusqu'à ce qu'on dispose de données autorisant un moindre degré de contrôle".

Il semble important, tout en tenant compte de l'état des données et des situations concrètes, que ces fibres soient traitées de façon aussi cohérente que possible, c'est à dire réglementées avec des niveaux d'exigences similaires si elles présentent des risques comparables.

En ce qui se rapporte aux FMA, seules devraient être autorisées, moyennant les précautions d'emploi adaptées à chacune, les fibres de verre, de roche ou de laitier et, sous réserve et après approbation explicite, des fibres dont la durabilité en milieu pulmonaire humain est limitée. La profession effectue des recherches (Bernstein et al., 1996) pour tenter de concilier les exigences de faible biopersistance avec de bonnes performances réfractaires.

### 5.3. Tenir compte des réalités techniques et économiques

Cet avis, fondé sur des préoccupations de prévention, ne tient pas compte des aspects économiques. Ceux-ci sont présentés dans un rapport préparé pour la DG III par Environmental resources management (1995). En résumé, l'industrie des fibres céramiques réfractaires apporte à de nombreux domaines (industries chimiques et pétrochimiques, fonderies, fabrication du verre, automobile, aérospatiale, défense, etc) un ensemble inégalé de performances conjointes (stabilité thermique, faible conductivité thermique, faible capacité calorifique, faible densité, propriétés mécaniques) pour un coût relativement faible.

Selon ce rapport, l'interdiction de ces fibres, ou leur classement en catégorie 2 des substances cancérigènes de l'U. E., aurait un impact économique important dans tous ces domaines (investissements et coûts de construction et d'utilisation accrus) et induirait un repli de l'activité de fabrication.

### 5.4. Le problème de la classification des fibres

Enfin, toujours selon ce même rapport, le classement en catégorie 2 des substances cancérigènes ne serait pas suffisamment justifié par les résultats expérimentaux. Cependant, l'ECFIA (Environmental resources management, annexe B; 1995) a proposé que :

- les fibres céramiques réfractaires de diamètre géométrique moyen pondéré par la longueur (LWGM, length weighted geometric mean diameter) égal ou supérieur à 1 micron (considéré comme la limite supérieure de la catégorie des fibres "alvéolaires" pour le rat) soient classées en catégorie 3. Les fibres de cette catégorie seraient également celles qui produisent le moins de poussières.
- celles dont ce diamètre est inférieur à 1 micron (fibres fines) soient classées en catégorie 2.

## Annexes

### A.1. Tableau A1 : rappel de l'échelle de Wagner

		Modifications cellulaires (non fibrotiques)	
Normale	1	Aucune lésion observée	
Minimale	2	Réponse macrophagique : quelques macrophages dans le lumen des bronchioles terminales et sacs alvéolaires.	
Légère	3	Présence d'épithélium cuboïdal au niveau des alvéoles proximales (bronchiolisation). Absence de collagène, mais des fibres de réticuline peuvent être présentes dans l'interstitium, à la jonction des bronchioles terminales et des sacs alvéolaires. Les macrophages sont plus visibles et des cellules mononucléaires peuvent être présentes dans l'interstitium.	
		<b>Fibrose</b>	
Fibrose minime	4 *	Dépôt minime de collagène, limité au niveau des bronchioles terminales et alvéoles proximales. Bronchiolisation accrue associée à des débris muqueux.	
Légère	5	Liaisons interlobulaires de l'atteinte décrite ci-dessus et fibrose plus accusée.	
Modérée	6	Début de consolidation. Atteintes visibles du parenchyme.	
Sévère	7	Fibrose accusée avec consolidation.	
	8	Obstruction complète de la plupart des voies respiratoires	

\* "A noter que le degré 4 de l'échelle de Wagner recouvre un éventail plutôt large de lésions en terme de sévérité. Il va de lésions consistant de seulement quelques foyers aléatoirement disséminés, à l'atteinte uniforme de la majorité ou de tous les lobules, pour autant qu'il n'y a pas de lien de fibrose interlobulaire, lésion cotée 5 dans cette échelle. De plus, le système ne prend pas en compte les atteintes pleurales. Il faut évaluer tous les paramètres pathologiques pour parvenir à une appréciation complète de la lésion d'ensemble."

### A.2. Tableau A2 : Mast (1995 a), détails sélectionnés.

	RCF 1	RCF 2	RCF 3	RCF 4
Macrophages 24/24	3,2	3,0	3,2	2,8
24/12	2,0	2,5	2,3	2,5
Bronchiolisation 24/24	2,7	2,3	2,5	2,3
24/12	2,0	1,0	2,0	2,0
Granulomes 24/24	2,0	2,3	2,2	2,0
24/12	2,0	1,5	2,0	1,5
Fibrose intestitielle 24/24	2,2	2,7	2,3	1,5
24/12	2,0	2,0	2,5	0,0
Fibrose pleurale 24/24	0,5	1,3	1,0	0,0
24/12	1,0	0,5	1,3	0,0

Lésions pulmonaires observées avec ou sans récupération après exposition (données partielles). Les cotations sont différentes de celles de Wagner : 0 = normal; 1 = minime; 2 = Modéré; 4 = accusé; 5 = massif/sévère. Les témoins ont été cotés 1 à chaque fois.

### A.3. Tableau A3 : Mast (1995 b), détails sélectionnés

	Niveaux d'exposition, mg.m <sup>-3</sup>		
	3	9	16
Macrophages 24/24	2	2,5	3
24/12	2	2	2,4
Bronchiolisation 24/24	1,2	1,8	2,7
24/12	0,3	1,4	1,8
Granulomes 24/24	1,5	2,2	2,7
24/12	0,5	2	1,3
Fibrose interstitielle 24/24	0,7	2	2,8
24/12	0	1,2	2
Fibrose pleurale 24/24	0,5	0	1,5
24/12	0,3	0,2	1,2

Lésions pulmonaires observées avec ou sans récupération après exposition (données partielles). Les cotations sont différentes de celles de Wagner : 0 = normal; 1 = minime; 2 = Modéré; 4 = accusé; 5 = massif/sévère.

Les lésions chez les animaux à faible dose étaient à peine discernables, consistant en un accroissement minime du nombre des macrophages alvéolaires (la plupart contenant une ou plusieurs fibres) avec parfois une accumulation focale (microgranulome) sur les parois de l'alvéole proximale.

### A.4. Potentialités cancérogènes relatives de l'amiante et de l'érionite

	A	B
Chrysotile	1	1
Amosite	1,83	10,0
Fibres mixtes	5,44	21,4
Crocidolite	13,63	32,37
Erionite	44,60	181,8

Tableau A4. Colonne A : Taux de cancers pulmonaires normalisés par rapport au chrysotile; colonne B : Mortalités par mésothéliome, normalisées par rapport au chrysotile. D'après "Mechanisms in fibre carcinogenesis", 1991.

### A.5. Tableau A5 : McConnell (1995), détails sélectionnés

	RCF 1, 30 mg.m <sup>-3</sup>	Chrysotile, 10 mg.m <sup>-3</sup>
Macrophages 18/18	3,0	3,0
18/9	2,0	-
Bronchiolisation 18/18	2,7	3,0
18/9	1,0	-
Microgranulomes 18/18	3,0	3,0
18/9	1,5	-
Fibrose intestitielle 18/18	2,3	3,0
18/9	1,5	-
Fibrose pleurale 18/18	3,3	1,0
18/9	2,0	-

Lésions pulmonaires observées avec ou sans récupération après exposition (données partielles). Les cotations sont différentes de celles de Wagner : 0 = normal; 1 = minime; 2 = Modéré; 4 = accusé; 5 = massif/sévère.

### A.6. Tableau A6 : Classement simplifié de quelques matériaux fibreux naturels

Amiantes (nom minéralogique)	Formule type	Remarques
<u>Serpentines</u> • Chrysotiles (Chrysotiles)	$Mg_6(OH)_8Si_4O_{10}(+ Fe)$	Amiante "blanc". Attaque acide facile.
<u>Amphiboles</u> • Amosite • Crocidolite (Riebeckite) • Anthophyllite (Anthophyllite) • Actinolite (Actinolite) • Trémolite (Trémolite)	$Fe_7(OH)_2Si_8O_{22}(+ Mg, Mn)$ $Na_2(Fe^{3+})_2(Fe^{2+})_3(OH)_2Si_8O_{22}(+ Mg)$ $(Mg, Fe)_7(OH)_2Si_8O_{22}$ $Ca_2Fe_5(OH)_2Si_8O_{22}(+ Mg)$ $Ca_2Mg_5(OH)_2Si_8O_{22}(+ Fe)$	Amiante "brun". Amiante "bleu".
<u>Zéolites</u> • Erionite		
<u>Autres</u> • Wollastonite • Attapulgit • Sépiolite • Palygorskite		Argile absorbante. Argile absorbante. Argile absorbante.

Les amiantes présentent naturellement une certaine variabilité de composition chimique. Par exemple, la plupart des échantillons de chrysotile contiennent moins de 1,5 % de fer, mais on peut en trouver jusqu'à 4 à 5 %. Le crocidolite en contient usuellement environ 24 à 27 %, mais la teneur n'atteint parfois que 12 %.

## A.7 Indications relatives à la biopersistance pulmonaire (jours) après inhalation

Fibre	T <sub>1/2</sub> L < 5	T <sub>1/2</sub> 5 < L < 20	T <sub>1/2</sub> L > 20	KI (AGS)
Amosite (1)	22	51	> 1000	- 200 *
Basalte	46	57	45	- 3,4
Cellulose (1)				- 500
CM25 (2)	20	16	3,5	27,6
CM38 (2)	10	11,6	2,4	37,4
CM44 (2)	20	15	4,1	34
Crocidolite (1)	172	262	536	- 500 *
CW01	22	17	6	40
M 475 (3)	89	42	44	20,1
MMVF 10	98	80	39	26,6
MMVF 11	38	32	13	23,7
MMVF 11	47	42	8,7	23,7
MMVF 21	158	99	46	4,1
MMVF 21	42	60	65	4,1
MMVF 22	102	77	8,1	27,6
MMVF 32 (2)	35	44	115	2,3
Polypropylène (1)				- 300
RCF 1	50	56	67	- 95,5
RCF 2				- 69,9
RCF 3				- 96,7
RCF 4 (1)				20
RW HTX	38	27	5	- 19
TM 30	22	28	8,5	30,1
TM 34 (2)	26	23	5,4	31,9
TM 39 (2)	18	27	13	27,5
TW 10	22	17	6	40

L : longueur des fibres, en microns. (1) KI estimé à partir de la biopersistance pulmonaire. (2) Fibre expérimentale. (3) Micro-fibre de verre durable, non fabriquée en Europe. \* KI estimé à partir des expérimentations animales - D'après des données fournies par Saint-Gobain.

## Références bibliographiques

- Anderson H.A., Iltis R., Daum S.M. et al. (1975). Household-contact asbestos neoplastic risk. *Ann. N Y Acad. Sci.* 271, 311 - 323.
- A.P.F.E. - EURIMA - E.C.F.I.A. - Man-made mineral fibres : definitions and classification proposals. 1 October 1991, 16 pages et 3 annexes.
- Barrett J.C. (1994). Cellular and molecular mechanisms of asbestos carcinogenicity : implications for biopersistence. *Environ. Health Perspect.* 102 (suppl. 5), 19 - 23.
- Becklake M.R. The epidemiology of asbestosis, in : "Mineral fibers and health". Edited by D. Liddell and K. Miller. CRC press, Boca Raton, Fl., 1991 (380 pages), pp. 103 - 119 (112 références)
- Bernstein D.M., Morscheidt C., Grimm H.G. et al. (1996). Evaluation of soluble fibers using the inhalation biopersistence model, a nine-fiber comparison. *Inhalat. Toxicol.* 8(4), 345 - 385.
- Boffetta P., Saracci R., Ferro G. et al. 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. O.M.S. / CIRC. Rapport interne du CIRC n° 95/003, novembre 1995.
- Boutin C., Dumortier P., Rey F. et al. (1996). Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153, 444 - 449.
- Brochard P., Paire J.-C., Bignon J. (1994). The occupational physician's point of view : the model of man-made vitreous fibers. *Environ. Health Perspect.* 102 (suppl. 5), 31 - 36.
- Brody A.R. (1993). Asbestos-induced lung disease. *Environ. Health Perspect.* 100, 21 - 30.
- Chiazze L., Watkins D.K., Fryar C. (1995). Adjustment for the confounding effect of cigarette smoking in an historical cohort mortality study of workers in a fiberglass manufacturing facility. *J. Occup. Environ. Med.* 744 - 748.
- Collier C. (1995). IP assays for classification of MMVF - Influence of fibre length on results. Symposium on the health effects of fibrous materials (excluding asbestos) used in industry. Sydney, Australia, 30 - 31 october 1995. Un résumé seulement, page 44.
- Davis J.M.G. Experimental studies on mineral fibre carcinogenesis : an overview, in : "Mechanisms in fibre carcinogenesis". Edited by R.C. Brown, J.A. Hoskins, N.F. Johnson. NATO ASI series, life sciences vol. 223 (580 pages). Plenum press, New York, 1991, pp. 51 - 58.
- Davis J.M.G. Information obtained from fiber-induced lesions in animals, in : "Mineral fibers and health". Edited by D. Liddell and K. Miller. CRC press, Boca Raton, Fl., 1991 (380 pages), pp. 249 - 263 (70 références)
- Davis J.M.G., Jones A.D. (1988). Comparisons of the pathogenicity of long and short fibres of chrysotile asbestos in rats. *Br. J. Exp. Path.* 69, 717 - 737.
- Davis J.M.G. (1994). The role of clearance and dissolution in determining the durability or biopersistence of mineral fibers. *Environ. Health Perspect.* 102 (suppl. 5), 113 - 117.
- Davis J.M.G. (1995). The toxicity of wool and cellulose fibres. Symposium on the health effects of fibrous materials (excluding asbestos) used in industry. Sydney, Australia, 30 - 31 october 1995. Un résumé seulement, page 28.
- Douglas D. Health effects of insulation wools (rock/slag wool and glass wool) and future research needs, in "Mechanisms in fibre carcinogenesis". Edited by R.C. Brown, J.A. Hoskins, N.F. Johnson. NATO ASI series, life sciences vol. 223 (580 pages). Plenum press, New York, 1991, pp. 17 - 27.



- Eastes W., Hadley J.G. (1996). A mathematical model of fiber carcinogenicity and fibrosis in inhalation and intraperitoneal experiments in rats. *Inhal. Toxicol.* 8, 323 - 343.
- Elmes P. Conflicts in the evidence on the health effect of mineral fibers, in : "Mineral fibers and health". Edited by D. Liddell and K. Miller. CRC press, Boca Raton, Fl., 1991 (380 pages), pp. 321 - 335 (29 références)
- Environmental health criteria 53. Asbestos and other natural mineral fibres. O.M.S., 1986, 194 pages, environ 510 références.
- Environmental resources management. Description and characterisation of the ceramic fibres industry of the european union. Rapport préparé pour la DG III, référence 3059, août 1995, 64 pages et 16 pages d'annexes.
- Fubini B., Mollo L. (1995). Role of iron in the reactivity of mineral fibers. *Toxicol. Letters* 82/83, 951 - 960.
- Gruber U.F. Alternatives to mineral fibers, in : "Mineral fibers and health". Edited by D. Liddell and K. Miller. CRC press, Boca Raton, Fl., 1991 (380 pages), pp. 347 - 359 (49 références)
- Health effects institute - Asbestos research (HEI - AR). Asbestos in public and commercial buildings : a literature review and synthesis of current knowledge. 1991, 260 pages environ.
- Hesterberg T.W. et al. (1993). Chronic inhalation toxicity of size-separated glass fibers in Fischer 344 rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 20, 464 - 476.
- Hesterberg T.W. (1996). Commentary on "Fibrous glass and lung cancer". *Am. J. Ind. Med.* (letter to the editor) 30, 111 - 112.
- Hodgson A.A. (1993). Industrial fibres : a technical and commercial review. *Ann. Occup. Hyg.* 37(2), 203 - 210.
- Howden P.J., Faux S.P. (1996). Fibre-induced lipid peroxidation leads to DNA adduct formation in *Salmonella typhimurium* TA 104 and rat lung fibroblasts. *Carcinogenesis* 17(3), 413 - 419.
- Infante P.F. et al. (1994). Fibrous glass and cancer. *Am. J. Ind. Med.* 26, 559 - 584.
- Infante P.F., Schuman L.D., Huff J. (1996). Fibrous glass insulation and cancer : response and rebuttal. *Am. J. Ind. Med.* (commentary) 30, 113 - 120.
- Jones A.D., Vincent J.H., Addison J. et al. (1994). The fate and effect of inhaled chrysotile asbestos fibres. *Ann. Occup. Hyg.* 38 (suppl. 1), 619 - 629.
- Kane A.B. Fiber dimensions and mesothelioma : a reappraisal of the Stanton hypothesis, in "Mechanisms in fibre carcinogenesis". Edited by R.C. Brown, J.A. Hoskins, N.F. Johnson. NATO ASI series, life sciences vol. 223 (580 pages). Plenum press, New York, 1991, pp. 131 - 141.
- de Klerk N.H., Musk A.W., Eccles J.L. et al. (1996). Exposure to crocidolite and the incidence of different histological types of lung cancer. *Occup. Environ. Med.* 53, 157 - 159.
- Kojola W.H., Moran J.B. (1992). Exposure limits for man-made mineral fibers. Position of the building and construction trades department, AFL-CIO. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 7(11), 724-733.
- Langer A.M., Nolan R.P., Addison J. Physico-chemical properties of asbestos as determinants of biological potential, in : "Mineral fibers and health". Edited by D. Liddell and K. Miller. CRC press, Boca Raton, Fl., 1991 (380 pages), pp. 211 - 228 (81 références)

- Langer A.M., Nolan R.P. (1994). Chrysotile biopersistence in the lungs of persons in the general population and exposed workers. *Environ. Health Perspect.* 102 (suppl. 5), 235 - 239.
- Lemasters G., Lockey J., Rice C. et al. (1994). Radiographic changes among workers manufacturing refractory ceramic fibre and products. *Ann. Occup. Hyg.* 38 (Suppl. 1), 745 - 751.
- Lippmann M. (1988). Review - Asbestos exposure indices. *Environ. Res.* 46, 86 - 106.
- Lovell D.P., Thomas G. (1996). Quantitative risk assessment and the limitations of the linearized multistage model. *Hum. Experim. Toxicol.* 15, 87 - 104.
- Luoto K., Holopainen M., Kangas J. et al. (1996). The effect of fiber length on the dissolution by macrophages of rockwool and glasswool fibers. *Environ. Res.* 70, 51 - 61.
- Marsh G. M., Stone R.A., Henderson V.L. (1995). 1989 update of the US cohort mortality study of rock and slag wool workers. Symposium on the health effects of fibrous materials (excluding asbestos) used in industry. Sydney, Australia, 30 - 31 october 1995. Un résumé seulement, page 37.
- Mast R.W. et al. (1995 a). Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhalat. Toxicol.* 7, 425 - 467.
- Mast R.W. et al. (1995 b). Multiple-dose chronic inhalation toxicity of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhalat. Toxicol.* 7, 469 - 502.
- McConnell et al. (1994). Chronic inhalation study of size-separated rock and slag wool insulation fibers in Fischer 344/N rats. *Inhalat. Toxicol.* 6, 571 - 614.
- McConnell et al. (1995). Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in syrian golden hamsters. *Inhalat. Toxicol.* 7, 503 - 532.
- McConnell E.E. (1996). Commentary on "Fibrous glass and lung cancer". *Am. J. Ind. Med.* (letter to the editor) 30, 109 - 110.
- McDonald J.C., Armstrong B., Case B. et al. (1989). Mesothelioma and asbestos fiber type. *Cancer* 63, 1544 - 1547.
- McDonald J.C., McDonald A.D. (1990) Asbestos and carcinogenicity. *Science* 249, 844.
- McDonald J.C., McDonald A.D. Epidemiology of mesothelioma, in : "Mineral fibers and health". Edited by D. Liddell and K. Miller. CRC press, Boca Raton, Fl., 1991 (380 pages), pp. 147 - 168 (129 références)
- Mechanisms in fibre carcinogenesis. Edited by R.C. Brown, J.A. Hoskins, N.F. Johnson. NATO ASI series, life sciences vol. 223 (580 pages). Plenum press, New York, 1991.
- Meek M.E. Lung cancer and mesothelioma related to man-made mineral fibers : the epidemiological evidence, in : "Mineral fibers and health". Edited by D. Liddell and K. Miller. CRC press, Boca Raton, Fl., 1991 (380 pages), pp. 175 - 186 (36 références)
- Mineral fibers and health. Edited by D. Liddell and K. Miller. CRC press, Boca Raton, Fl., 1991 (380 pages).
- Nicholson W.J., Raffn E. (1995). Recent data on cancer due to asbestos in the U.S.A. and Denmark. *Med. Lav.* 86(5), 393 - 410.
- Oberdörster G., Lehnert B.E. Toxicological aspects of the pathogenesis of fiber-induced pulmonary effects, in : "Mechanisms in fibre carcinogenesis". Edited by R.C. Brown, J.A. Hoskins, N.F. Johnson. NATO ASI series, life sciences vol. 223 (580 pages). Plenum press, New York, 1991, pp. 157 - 179.



- Pézerat H., Guignard J., Cherrie J.W. (1992). Man-made mineral fibers and lung cancer : an hypothesis. *J. Toxicol. Ind. Health* 8, 77 - 87.
- Quinn M.M., Smith T.J., Ellenbecker M.J. et al. (1996). Biologically based indices of exposure to fibres for use in epidemiology. *Occup. Hyg.* 3, 103 - 111.
- Rendall R.E.G., du Toit R.S.J. (1994). The retention and clearance of glass fibre and different varieties of asbestos by the lung. *Ann. Occup. Hyg.* 38 (suppl. 1), 757 - 761.
- Rogers A.J., Berry G., Ferguson D.A. et al. (1994). Dose-response relationship between airborne and lung asbestos fibre type, length and concentration, and the relative risk of mesothelioma. *Ann. Occup. Hyg.* 38 (suppl. 1), 631 - 638.
- Rossiter C.E., Chase J.R. (1995). Statistical analysis of results of carcinogenicity studies of synthetic vitreous fibres at Research and consulting company, Geneva. *Ann. Occup. Hyg.* 39(5), 759 - 769.
- Savolainen H., Cosca-Sliney R., Guillemin M. (1996). Detection of occupational exposure to inorganic fibres by urinary fibre analysis. *Occup. Hyg.* 3, 351 - 357 (1996).
- Searl A. (1994). A review of the durability of inhaled fibres and options for the design of safer fibres. *Ann. Occup. Hyg.* 38(6), 839 - 855.
- Sébastien P., Dufresne A., Bégin R. (1994). Asbestos fibre retention and the outcome of asbestosis with or without exposure cessation. *Ann. Occup. Hyg.* (suppl. 1), 675 - 682.
- Seidman H., Selikoff I.J., Hammond E.C. (1979). Short-term asbestos work exposure and long-term observation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 330, 61 - 90.
- Stayner L.T., Dankovic D.A., Lemen R.A. (1996). Occupational exposure to chrysotile asbestos and cancer risk : a review of the amphibole hypothesis. *Am. J. Public Health* 86(2), 179 - 186.
- Sterling T.D. et al. (1993). Comments on the Health effects institute-Asbestos research (HEI-AR) report : "Asbestos in public and commercial buildings", with emphasis on risk assessment methods used. *Am. J. Ind. Med.* 24, 767 - 781.
- Tatrai E., Brozik M., Adamis Z. et al. (1996). In vivo pulmonary toxicity of cellulose in rats. *J. Appl. Toxicol.* 16(2), 129 - 135.
- Trethowan W.N. et al. (1995). Study of the respiratory health of employees in seven european plants that manufacture ceramic fibres. *Occup. Environ. Med.* 52, 97 - 104.
- de Vuyst P., Dumortier P., Swaen G.M.H. et al. (1995). Respiratory health effects of man-made vitreous (mineral) fibres. *Eur. Respir. J.* 8, 2149 - 2173.
- Wagner J.C. Mesotheliomas in man and experimental animals, in "Mechanisms in fibre carcinogenesis". Edited by R.C. Brown, J.A. Hoskins, N.F. Johnson. NATO ASI series, life sciences vol. 223 (580 pages). Plenum press, New York, 1991, pp. 45 - 49.
- Walker C., Everitt J., Barrett J.C. (1992). Possible cellular and molecular mechanisms for asbestos carcinogenicity. *Am. J. Ind. Med.* 21, 253 - 273.
- Warheit D.B. et al. (1995). Contemporary issues in fiber toxicology. *Fund. Appl. Toxicol.* 25, 171 - 183.
- Weiss W. (1996). Epidemiology of fibrous glass and lung cancer. *Am. J. Ind. Med.* (letter to the editor), 30, 105 - 108.