

PUBLICATION DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE N°8119

Avis concernant les fibres céramiques réfractaires

Date de validation : 7 mars 2007

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Cet avis résulte d'une demande adressée au Conseil Supérieur d'Hygiène le 25 janvier 2005 (Références : CAB/RD/RW/JPD/2005-201478/38949): « *Evaluation et estimation du risque de santé publique lié à l'exposition des fibres céramiques réfractaires (utilisés comme produits de substitution de l'amiante) pour les personnes directement exposées (travailleurs...)* ». Le groupe de travail s'est penché sur la question le 31 mai, le 12 octobre et le 14 décembre 2005.

2. CONCLUSIONS

Parmi les produits de substitution de l'amiante, les fibres céramiques réfractaires (FCR) font l'objet d'une attention particulière en raison d'une bio-persistance prolongée, caractéristique qui pourrait signifier un risque important pour la santé des personnes (directement) exposées.

Le Conseil Supérieur d'Hygiène considère que selon le principe de précaution, vu le classement par l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*) des FCR comme "possiblement cancérogènes pour l'homme", les limites d'exposition concernant l'amiante devraient s'appliquer aux fibres céramiques réfractaires. Par ailleurs le Ministère de l'Emploi et du Travail devrait charger les Services de Prévention internes et externes d'établir, dans le cadre de leur mission d'évaluation des risques, l'inventaire des travailleurs exposés en Belgique, et en centraliser les données.

Enfin, le Conseil Supérieur d'Hygiène rappelle son souci quant à l'établissement d'un Registre belge du Cancer répondant aux références internationales en la matière. En effet, en l'absence d'un enregistrement fiable et complet des pathologies cancéreuses en Belgique, il est totalement impossible d'évaluer l'impact actuel et/ou futur des facteurs environnementaux, dont les FCR ne sont qu'un exemple.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Abréviations :

AES: alkaline earth silicates

CVF : capacité vitale forcée

FCR : fibres céramiques réfractaires

FVS : Fibres Vitreuses Synthétiques

MMVF : Man-Made Vitreous Fibres

TWA : Time Weighted Average (exposition moyenne pondérée par le temps)

TLV : Threshold Limit Values

VEMS : volume expiré en une seconde

3.1. Introduction

Les FCR appartiennent à un vaste groupe de matériaux fibreux fabriqués à partir de verre, de roches, de minéraux, de laitier ou de transformation d'oxydes inorganiques. On rassemble ces fibres artificielles sous le terme anglo-saxon de MMVF (Man-Made Vitreous Fibres) et anciennement sous le vocable MMMF (Man-Made Mineral Fibres). Nous utiliserons dans la suite de ce document le terme français FVS (Fibres Vitreuses Synthétiques).

Cette dénomination les différencie des fibres d'amiante, fibres minérales naturelles, dont les risques pour la santé sont maintenant bien connus. Les fibres artificielles sont souvent utilisées comme substituts de l'amiante, à côté d'autres usages qui leur sont spécifiques.

Les FCR font l'objet d'une attention particulière depuis de nombreuses années, car elles se singularisent par une bio-persistance nettement plus longue par rapport aux fibres d'isolation courantes (laines de verre, de roche ou de laitier), ce qui pourrait favoriser une toxicité spécifique.

Les FCR sont fabriquées par la fusion en quantités à peu près égales d'alumine (Al_2O_3) et de silice (SiO_2) ou à partir de kaolin. Elles sont principalement utilisées pour des isolations à haute température (résistance à des températures de 1260 à 1450 °C). En fonction de propriétés particulières recherchées (T° maximale d'utilisation, conductivité thermique, caractéristiques géométriques, ...), d'autres oxydes peuvent être ajoutés tels que oxyde de Zirconium, de Bore, de Titane ou de Chrome. Le diamètre médian pondéré des FCR dans le matériau brut est compris entre 1 et 3 μm . Notons que le diamètre médian des fibres dans les échantillons d'air est habituellement inférieur à celui des fibres dans le produit d'origine : la sédimentation des fibres les plus grosses et la ventilation vont tendre à déplacer la distribution granulométrique des fibres dans l'aérosol vers les diamètres inférieurs (IARC).

Il faut ajouter que la préoccupation en rapport avec la bio-persistance des FCR a suscité la recherche de nouveaux matériaux fibreux pouvant supporter de hautes températures, tout en bénéficiant d'une moindre bio-persistance. Il s'agit de la famille des AES (alkaline earth silicates).

3.2. Effets biologiques des FVS

C'est au cours des années soixante, que les premières études sur animaux, utilisant la voie inhalatoire ou l'injection intracavitaire (intrapleurale ou intrapéritonéale) avec des fibres d'amiante démontrèrent les risques de voir apparaître des tumeurs dans le poumon ou la plèvre, la tumorigenèse étant souvent précédée de manifestations de fibrose pulmonaire. La formation de plaques pleurales, assez caractéristiques de l'exposition ne paraît pas être liée avec une évolution péjorative.

Ces études expérimentales reproduisaient les observations épidémiologiques de la même époque chez l'homme exposé à des doses massives de fibres d'amiante (Selikoff, 1964). Elles eurent le mérite d'attirer l'attention sur d'autres facteurs de dangerosité que la bio-persistance, comme la longueur et la finesse des fibres (Stanton & Wrench, 1972 ; Pott et al, 1994). Pour plus de détails, cfr. Annexes.

Les effets biologiques sont bien évidemment en relation avec la dose administrée qui se traduit en médecine humaine et particulièrement en médecine du travail par les niveaux d'exposition, qui eux-mêmes varient avec le type d'utilisation et le poste de travail. Les mécanismes intimes de la carcinogenèse des fibres sont encore largement hypothétiques, mais les altérations de l'ADN et la stimulation de la division cellulaire sont des facteurs généraux reconnus. On connaît le rôle des messagers chimiques que sont les cytokines et les chémokines dans cette stimulation, ainsi d'ailleurs que dans les phénomènes de fibrose.

Quant à la relation dose-effet, elle reste très largement non linéaire en raison de facteurs variables, comme l'absorption, l'activation/inactivation, l'élimination ou encore, les capacités de réparation de l'ADN. En médecine humaine et particulièrement dans les conditions de travail, l'exposition aux fibres est exceptionnellement unique et se trouve associée à d'autres expositions professionnelles ou individuelles comme le tabac.

En ce qui concerne les FVS, compte tenu de leur similitude relative avec une fibre naturelle comme l'amiante tant en ce qui concerne le caractère fibreux que l'appartenance à la famille des dérivés silicatés, une crainte à propos des effets sur la santé est théoriquement justifiée. On peut explorer ce problème par le biais d'études animales et d'études épidémiologiques chez l'homme, en envisageant le risque de cancer en général et surtout de cancer pulmonaire et de mésothéliome. La survenue d'une pneumoconiose est également un élément de surveillance épidémiologique, la fibrose, caractéristique générale des pneumoconioses étant parfois considérée comme une étape vers le cancer même si elle n'est pas retrouvée systématiquement (Hubbard et al, 2000). L'exposition à l'amiante provoquant de manière assez spécifique des plaques pleurales, il est intéressant d'observer si l'exposition aux FVS et particulièrement aux FCR engendre ce type de manifestation, même si les plaques pleurales ne paraissent pas indiquer un risque important de cancer ou de fibrose.

A des températures supérieures à 1000°C, les FCR recristallisent pour former de la cristobalite (silice cristalline) représentant elle-même un risque pour la santé, ainsi que de la mullite (Catani et al, 2003).

3.2.1. Exposition (IARC, 2002)

Des mesures ont été effectuées aux USA dans trois usines de production de FCR montrant une variabilité dans la concentration de fibres respirables (diamètre < 3µm) : min. 0.02 fibre/cm³ et max. 6.9 fibre/cm³. Une étude plus récente, toujours aux USA, concernant non seulement la fabrication, mais aussi la manutention et l'utilisation, exprime l'exposition en TWA fibre/cm³. Cette dernière varie entre la valeur minimale de 0.002 fibre/cm³ et maximale de 0.66. Il faut noter que les valeurs élevées se retrouvent dans des activités d'enlèvement du matériau en place. L'industrie américaine des FCR propose de fixer l'exposition maximale (TLV) à 0.5 fibre/cm³.

L'analyse dans le temps des niveaux d'exposition aux fibres céramiques sur une pause de travail montre qu'ils ont décliné entre 1990 et 2000 de 1.2 fibre/cm³ à 0.4 fibre/cm³. Des études anglaises effectuées en 1987 relèvent des valeurs de concentration en fibres respirables de 0.49 à 9.2 fibre/cm³ dans la manufacture de FCR et de 2.7 à 17.1 fibre/cm³ dans l'utilisation de ces mêmes fibres (cfr. 3.6. Recommandations).

3.2.2. Incidence des cancers

A. Etude de cohorte :

Une seule étude (Walker et al, 2002) chez 927 travailleurs exposés dans les années 50 pendant au moins un an entre 1952 et 1997 à des expositions de 10 fibre/cm³ (8hTWA) à < 1 fibre/cm³ dans les années 90 ne montre aucune augmentation de cancer (du poumon).

En effet, 6 décès par cancer du poumon ont été observés contre 9.35 attendus. Aucun mésothéliome n'a été observé. Il faut cependant noter le faible nombre de sujets suivis avec un temps de latence suffisant pour permettre de détecter un risque accru.

B. Etude cas-contrôle (IARC, 2002) :

Elle concerne 2933 travailleurs d'une entreprise fabriquant de la fibre de verre, mais également exposés pour des raisons diverses à d'autres fibres non manufacturées dans l'usine comme l'amiante et les fibres céramiques réfractaires. Ont été étudiés 45 cas de cancer du poumon comparés à 122 cas-contrôles. Aucune augmentation du risque n'a pu être attribuée à l'exposition aux fibres en général. A nouveau, une seule étude, de plus d'interprétation ambiguë car les expositions sont multiples, ne permet pas d'isoler clairement un rôle des fibres céramiques.

3.2.3. Signes de pneumoconiose/plaques pleurales

Si on examine les études radiologiques reprises dans la publication de l'IARC déjà citée (table 67 pp 276-277), qui comparent les travailleurs produisant /utilisant de la fibre de verre, de la laine de roche et du laitier, avec les producteurs/utilisateurs de fibres céramiques, on note que malgré une absence de manifestations convaincantes de pneumoconiose, quelle que soit la dose cumulée d'exposition, seule l'exposition aux fibres céramiques entraîne la mise en évidence de plaques pleurales (cfr également IARC, table 69 pp 280-281). La présence de fines opacités peu nombreuses > ou = au code 1/0 semble significativement corrélée au tabagisme. Il en va de même pour les anomalies fonctionnelles respiratoires qui ne sont corrélées qu'avec le tabagisme.

3.2.4. Etudes animales

Les études les plus contributives sont celles qui sont basées sur des protocoles d'inhalation pour des durées prolongées ; les experts de l'IARC ont donc sélectionné parmi les études publiées utilisant diverses voies d'administration (inhalation, instillation intratrachéale, injection intrapleurale ou intrapéritonéale) des études où les animaux sont exposés dans une chambre d'inhalation, à des doses comparables de fibres (p.ex. 10 mg/m³), 5 jours/semaine et 7h/jour, pendant plusieurs mois (Davis et al, 1984). D'autres études ont utilisé une exposition nasale sélective pendant 2 ans, toujours chez le rat (Mast et al, 1994). Ces études démontrent une occurrence significativement élevée de cancers pulmonaires et de tumeurs pleurales chez les animaux exposés aux FCR, comparés aux animaux témoins. Ces études sont corroborées par des études similaires chez le hamster (McConnel, 1995).

3.2.5. Conclusion de l'agence internationale de recherche sur le cancer (IARC)

Les fibres céramiques sont considérées comme possiblement carcinogènes chez l'homme (groupe 2B). Par opposition, les laines de verre, de roche, et de laitier ne sont pas classifiables quant à leur carcinogénicité chez l'homme (groupe 3). Les seules autres fibres également classées en groupe 2B sont des fibres de verre à usages spéciaux (E-glass et fibres de verre '475').

Bien que la mission des experts de l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) soit ciblée sur la détermination du caractère cancérigène des substances évaluées, on note que chez le rat, la fibrose pulmonaire est très fréquente, tandis que chez le hamster, le dépôt de collagène, élément de la fibrose, concerne plutôt la plèvre.

3.2.6. *Etudes parues après la monographie IARC (2002)*

Une recherche via MEDLINE n'a montré que peu d'études épidémiologiques concernant les travailleurs exposés aux fibres céramiques dans le monde. Une étude de Cowie et al, 2001 non reprise par l'IARC, associant 774 travailleurs de l'industrie de la fibre céramique en Angleterre, France et Allemagne, n'a pas montré de corrélation claire entre l'exposition et une altération de la radiographie évoquant une pneumoconiose. La présence de plaques pleurales visibles en radiographie standard est reliée à une exposition antérieure à l'amiante, mais aussi à la durée d'exposition aux FCR chez 3% des ouvriers non exposés à l'amiante. En ce qui concerne la fonction pulmonaire, une réduction de capacité vitale forcée (CVF) et du volume expiré en une seconde (VEMS) n'est observée, en fonction de la durée d'exposition aux FCR, que chez les fumeurs. Le rapport VEMS/CVF, indice de syndrome obstructif ventilatoire, n'est pas corrélé avec l'importance de l'exposition. La présence de symptômes de bronchite (toux, expectorations) est corrélée avec une exposition récente aux FCR, suggérant un effet irritatif.

Une étude de LeMasters et al. en 2003 s'est adressée à un éventuel excès de mortalité parmi les anciens et actuels travailleurs de deux usines de fabrication de FCR d'un âge actuel moyen de 51 ans, avec une latence moyenne de 21 ans après le début de l'exposition. Il n'a été observé aucun excès de mortalité parmi les travailleurs exposés quel que soit le paramètre utilisé :

- mortalité de toutes causes
- mortalité par cancer quelconque
- mortalité par cancer pulmonaire ou mésothéliome
- mortalité de cause respiratoire quelconque

Un taux anormalement accru de cancers des voies urinaires a été observé. Les auteurs eux-mêmes signalent ce fait sans y accorder une signification particulière en recommandant que les registres de mortalité à venir confirment ou infirment cette observation non rapportée par d'autres études.

3.3. Aspects législatifs¹

3.3.1. *Définition d'une fibre respirable*

« L'OMS définit une fibre respirable par sa longueur supérieure à 5µm (L), son diamètre inférieur à 3µm (D) et par le rapport L/D >3. Pour des commentaires à ce propos, cfr. Annexes.

3.3.2. *Directive européenne n°97/69 du 5/12/97*

Elle introduit les FCR dans la liste des substances dangereuses. Elle précise ce que sont les FCR : fibres de substitution à l'amiante à orientation aléatoire, fibres artificielles vitreuses avec une composition chimique qui doit correspondre à un contenu en oxydes alcalins et alcalino-terreux inférieur ou égal à 18%. Ces fibres sont des verres de silico-alumine.

¹ Extrait de Fantoni S & Bougant Y. Suivi médical et radiologique de salariés exposés aux fibres céramiques réfractaires ; 2004

3.3.3. *Etiquetage*

L'étiquetage T (toxique) doit comporter les phrases de risque R49 « peut causer le cancer par inhalation » et R38 « irritant pour la peau » et les conseils de prudence S53 « éviter l'exposition, se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation » et S45 « en cas d'accident ou de malaise consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette) » ».

3.4. Les fibres céramiques réfractaires en Belgique

Il n'y a pas à notre connaissance d'unités de production en Belgique. Il ne semble pas y avoir de registre national permettant de connaître les industries utilisatrices de ce matériau, et par conséquent d'identifier les personnes exposées. Les travaux de Dumortier et al. permettent toutefois de savoir qu'il y a bien des travailleurs exposés, puisque 0,5% des lavages broncho-alvéolaires analysés durant la période 1992-1997 contenaient des FCR. Nous ignorons le nombre de travailleurs exposés, aussi bien avant 1997, qu'après cette date. Les seules données estimatives sont fournies par le projet CAREX qui recense et modélise les expositions des travailleurs aux carcinogènes. A titre d'exemple et pour situer les FCR dans le contexte, 700.000 travailleurs seraient exposés aux agents couverts par CAREX dont :

- 200.000 aux radiations solaires
- 190.000 au tabagisme environnemental
- 90.000 au radon et à ses produits de décroissance
- 70.000 à la silice cristalline
- 70.000 aux fumées d'échappement de moteurs diesel
- 55.000 aux poussières de bois
- 30.000 au plomb et dérivés
- 20.000 au benzène
- 19.000 au chrome hexavalent et dérivés
- 19.000 à la laine de verre

Le même rapport pour la Belgique évalue le nombre de travailleurs exposés aux FCR à 1.312. Ce rapport retient comme industries où une telle exposition pourrait avoir lieu :

- poterie, faïencerie, céramique
- fabriques de verre et produits de verre
- fabriques de produits minéraux non métalliques
- industries du fer et de l'acier
- industries des non-ferreux
- industrie du matériel de transport
- électricité, gaz et vapeur
- construction.

3.5. Suivi des travailleurs

Par le médecin du travail, en fonction de l'AR du 2/12/93 sur les substances cancérigènes et en fonction de l'AR du 28 mai 2003 relatif à la surveillance de santé des travailleurs. Les dermatites d'irritation peuvent survenir pour des niveaux faibles d'exposition (0.2fibre/cm³).

3.6. Recommandations

1- Il y a lieu de recenser les industries utilisant les FCR en Belgique.

Sous la coordination du SPF Emploi, les Services de Prévention internes et externes, dans le cadre de leur mission d'évaluation des risques doivent pouvoir répondre à ce souhait.

2- Il convient de revoir les valeurs limites actuelles d'exposition aux FCR (0.5 f/cm³ en Belgique).

A titre indicatif, en Allemagne 0.5 f/cm³, au Royaume-Uni 2.0 f/cm³, en Italie 0.2 f/cm³ et en Espagne 0.5 f/cm³. En France 0.6 f/cm³, mais certains experts proposent d'abaisser nettement ce chiffre.

3- Il convient de définir les méthodes d'évaluation et de mesure des FCR dans l'air.

Les FCR sont habituellement mesurées par prélèvement d'air sur filtre à membrane pendant une durée de 2 heures et un débit de ~1 l/min. Le comptage des fibres se fait habituellement en microscopie optique en contraste de phase. Des techniques plus élaborées peuvent être requises en cas d'exposition à plusieurs types de fibres.

4- Il convient de définir les mesures de protection générales et individuelles.

Les mesures de protection individuelles et collectives sont indispensables mais doivent être précédées par les mesures générales de prévention classiques :

- *éviter les risques et les évaluer quand ils ne peuvent être évités*
- *combattre les risques à la source, éviter la manipulation en vrac*
- *planifier la prévention*
- *donner les instructions ad hoc aux travailleurs.*

5- Il convient de restreindre l'usage des FCR aux applications pour lesquelles il n'y a pas de solution technique à moindre risque pour la santé.

Rechercher des solutions techniques dont le risque pour la santé est moindre.

Enfin, à l'occasion de ce rapport, le CSH rappelle son souci quant à l'établissement d'un Registre Belge du Cancer répondant aux références internationales en la matière. En effet, en l'absence d'un enregistrement fiable et complet des pathologies cancéreuses en Belgique, il est totalement impossible d'évaluer l'impact actuel et/ou futur des facteurs environnementaux, dont les FCR ne sont qu'un exemple.

4. REFERENCES

Bignon J, Saracci R, Touray JC. Introduction: INSERM-IARC-CNRS workshop on biopersistence of respirable synthetic fibers and minerals. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 5:3-5.

Catani J, Certin JF, Charetton M, Créau Y, Goutet P et al. Exposition professionnelle aux fibres céramiques réfractaires. Mesures de prévention lors de l'utilisation. Cahier de notes documentaires. *Hygiène et Sécurité du travail* 2003 ; 191.

Churg A. Deposition and clearance of chrysotile asbestos. *Ann Occup Hyg* 1994; 38:625-33, 424-5.

Cowie HA, Wild P, Beck J, Auburtin G, Piekarski C, Massin N, Cherrie JW, Hurley JF, Miller BG, Groat S, Soutar CA. An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry. *Occup Environ Med.* 2001; 58(12):800-10.

Davis JM, Jones AD. Comparisons of the pathogenicity of long and short fibres of chrysotile asbestos in rats. *Br J Exp Pathol* 1988; 69:717-737.

Davis JM, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Smith T. The pathogenicity of long versus short fibre samples of amosite asbestos administered to rats by inhalation and intraperitoneal injection. *Br J Exp Pathol* 1986; 67:415-430.

Dumortier P, Broucke I, De Vuyst P. Pseudoasbestos bodies and fibers in bronchoalveolar lavage of refractory ceramic fiber users. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:499-503.

Fantoni S, Bougant Y. Suivi médical et radiologique de salariés exposés aux fibres céramiques réfractaires. *Plateforme Santé Travail* ; 2004.

Gibbs GW, Hwang CY. Dimensions of airborne asbestos fibers. In *Biological Effects of Mineral Fibers*, JC Wagner Ed. IARC Scientific Publications 30. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1980; 69-77.

Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):5-8.

IARC. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 81. Man-Made Vitreous Fibers. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2002.

INSERM. Effet sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. Paris, 1999.

LeMasters GK, Lockey JE, Yiin JH, Hilbert TJ, Levin LS, Rice CH. Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fibers. *J Occup Environ Med.* 2003;45(4):440-50.

McConnell EE, Mast RW, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM, Thevenaz P, Glass LR, Anderson R. Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. *Inhal. Toxicol.* 1995;7:503-32.

Mast RW, Hesterberg TW, Glass LR, McConnell EE, Anderson R, Bernstein DM. Chronic inhalation and biopersistence of refractory ceramic fiber in rats and hamsters. *Environ Health Perspect.* 1994 Oct;102 Suppl 5:207-9.

Pezerat H, Zalma R, Guignard J, Jaurand MC. Production of oxygen radicals by the reduction of oxygen arising from the surface activity of mineral fibres. *IARC Sci Publ* 1989; 90:100-111.

Pezerat H. The surface activity of mineral dusts and the process of oxidative stress. In: Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF, Eds. *Mechanisms in fiber carcinogenesis.* New York, Plenum Press, 1991; 387-395.

Pott F. Animal experiments on biological effects of mineral fibres. *IARC Sci Publ* 1980 ;30:261-272.

Pott F, Roller M, Kamino K, Bellmann B. Significance of durability of mineral fibers for their toxicity and carcinogenic potency in the abdominal cavity of rats in comparison with the low sensitivity of inhalation studies. *Environ. Health Perspect.* 1994,102 (5):145-50.

Rapport sur l'abaissement de la VLEP : Fibres céramiques réfractaires (FCR). Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement. Laboratoire santé travail environnement. Document français transmis au groupe de travail via un expert.

Roggli VL. Rare pneumoconiosis : metalloconiosis. In: Saldana M, ed. *Pathology of pulmonary disease.* Philadelphia, JB Lippincott, 1994; 411-422.

Rood AP. Size distribution of airborne ceramic fibers as determined by transmission electron microscopy. *Ann Occup Hyg* 1988; 32:237-240.

Sébastien P, Vergnon J, Blanchard O, Wastiaux A, Emonot A. Durability of ceramic fibers in the human lung : preliminary results. *Ann. Occup. Hyg.* 1994; 723-730.

Sébastien P, McDonald JC, McDonald AD, Case B, Harley R. Respiratory cancer in chrysotile textile and mining industries: exposure inferences from lung analysis. *Br J Ind Med* 1989; 46:180-187.

Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 1964; 188:22-26.

Stanton MF, Wrench C. Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J Natl Cancer Inst.* 1972 Mar;48(3):797-821.

Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, Smith A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. J Natl Cancer Inst 1981; 67:965-975.

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

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

Wagner JC, Berry G, Skidmore JW, Timbrell V. The effects of the inhalation of asbestos in rats. Br J Cancer 1974; 29:252-269.

Walker AM, Maxim LD, Utell M. Risk analysis for mortality from respiratory tumors in a cohort of refractory ceramic fiber workers. Reg. Toxicol. Pharmacol. 2002;35:95-104.

5. ANNEXES

5.1. Commentaire sur la définition des fibres "respirables" et des fibres "OMS" (Extrait de l'Expertise Collective INSERM "Effets sur la Santé des Fibres de Substitution à l'Amiante" : Glossaire pages XIII-XIV).

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

Fibre inhalable ou inspirable : Notons que des fibres de diamètre supérieur à 3 µm peuvent pénétrer et se déposer dans les voies respiratoires supérieures (zones naso-pharyngée et trachéo-bronchique) (Tretowhan et al. 1995)[3].

Fibre OMS : Les caractéristiques des fibres prises en compte dans les comptages de fibres dans les filtrages d'air par microscopie optique à contraste de phase (MOCP) telles que définies dans la méthode OMS sont les suivantes : diamètre = 3 µm, L = 5 µm, L/D = 3. Notons que la résolution du microscope optique limite l'observation à des fibres de diamètre = 0,25 µm.

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

Pour les fibres céramiques (diamètre médian des fibres dans les filtrages d'air : 0,5 à 1,0 µm), on peut espérer détecter de 80 à 90 % des fibres de longueur = 5 µm lors des contrôles de routine en MOCP (Rood 1988)[4].

Il est intéressant de comparer ces données à celles disponibles pour l'amiante. Gibbs et Hwang (1982) ont mesuré la distribution granulométrique de fibres d'amosite, de crocidolite et de chrysotile présentes dans l'air de mines et d'unités d'ensachage par microscopie électronique à transmission (MET). Le calcul à partir des données originales montre qu'en moyenne, 73,6 % des fibres d'amosite, 17,9 % des fibres de crocidolite et 50 % des fibres de chrysotile plus longues que 5 µm ont un diamètre supérieur à 0,25 µm et sont donc potentiellement dénombrables en MOCP. Ces fibres représentent respectivement 13,1, 1,0 et 1,3 % de la concentration totale mesurée par MET. Ceci implique qu'en fonction de la distribution granulométrique des fibres dans l'air, une même concentration en fibres rapportée à partir des mesures en MOCP représente des concentrations variables en fibres totales et en fibres plus longues que 5 µm.

5.2. Observations biométriologiques chez l'homme

Trois publications rapportent la présence de fibres céramiques dans des prélèvements biologiques humains.

Deux concernent des travailleurs exposés lors de la production de FCR (Sébastien et al. 1994 ; Roggli, 1994). Des liquides de lavage broncho-alvéolaire ont été analysés chez 7 ouvriers volontaires sains exposés aux FCR (expositions de 10 à 21 ans, sujets toujours exposés au moment du lavage alvéolaire) (Sébastien et al. 1994). Des FCR ont été retrouvées à des concentrations allant de 63 à 764 fibres de longueur supérieure à 5 µm par ml. Roggli (1994) a étudié le tissu pulmonaire de 3 ouvriers exposés aux FCR et retrouvé des fibres, dont certaines ont formé des corps ferrugineux (fibres recouvertes de ferroprotéines endogènes). Les deux auteurs décrivent des fibres ayant subi des modifications de leur composition chimique et des

altérations morphologiques : dépôt d'un manchon ferrugineux et perte d'aluminium pour Sébastien et al. (1994), aspect granuleux ou «mité» et perte de silicium pour Roggli (1994). Aucun de ces auteurs ne mentionne si une recherche de fibres d'amiante a été réalisée, ce qui serait particulièrement pertinent dans le cas de Roggli (1994) puisque l'un des sujets est porteur de plaques pleurales.

La troisième publication concerne des patients qui n'étaient pas employés dans la production de FCR mais utilisaient des FCR dans le cadre d'activités professionnelles en rapport avec le travail des métaux à haute température : ouvriers de fonderies, ouvriers d'aciéries ou soudeurs (Dumortier et al. 2001)[8]. Dans cette étude, des corps ferrugineux sur FCR ont été mis en évidence dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire de 9 patients parmi les 1800 (0,5 %) examinés durant la période 1992-1997 dans le Laboratoire de Minéralogie (Service de Pneumologie) de l'Hôpital Erasme (Bruxelles). Les corps ferrugineux sur FCR sont morphologiquement identiques à des corps asbestosiques, seule l'analyse par microscopie électronique permet de différencier la nature de la fibre incriminée. Cette observation permet d'inférer : 1) l'existence d'une interaction entre les FCR déposées dans le poumon et les macrophages alvéolaires responsables du dépôt de ferroprotéines et 2) un temps de résidence dans le poumon au minimum de plusieurs mois, délai nécessaire à la formation des corps ferrugineux.

Enfin, des observations récentes non publiées par le Laboratoire de Minéralogie de l'Hôpital Erasme font état de la présence de FCR dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire d'un prothésiste dentaire et de deux travailleurs d'une usine produisant des cordes de fibres réfractaires pour l'isolation de portes d'insert de cheminée. Ces deux derniers étaient atteints d'une pathologie pleurale bénigne. Aucun des deux n'avait été exposé à l'amiante dans l'entreprise concernée, leurs carrières ayant débuté plusieurs années après l'arrêt de son utilisation. On a également retrouvé des fibres d'AES dans le LLBA d'un de ces travailleurs en incapacité de travail depuis 3 mois. Bien que ces fibres présentaient des signes manifestes d'altération, cette observation indique que les AES sont probablement plus biopersistantes dans le poumon humain que chez l'animal.

5.3. Divers

a) Utilisation des FRC dans la fabrication de prothèses.

Les FRC sont utilisées dans certains laboratoires fabriquant des prothèses dentaires. Elles n'entrent pas directement dans la constitution des prothèses, mais elles sont utilisées dans la fabrication des moules et des nappes de FRC servent de protection lors de travaux de coulée ou de soudure de pièces métalliques.

Des fibres de FRC ont déjà été observées dans le LLBA d'un prothésiste dentaire.

b) Différences de propriétés entre FCR et amiante.

Les fibres d'amiantes sont des fibres minérales naturelles. Elles ont une structure cristalline constituée par la répétition périodique dans l'espace d'un groupe d'atomes constitutifs d'une maille de base. Elles présentent un clivage longitudinal. La morphologie en faisceau des fibres d'amiante implique que leur désagrégation va générer des fibres de diamètre de plus en plus fin sans réduction notable de longueur.

Les FVS, y compris les FCR, sont des fibres manufacturées à partir de silicates en fusion. Leur composition chimique dépend directement du matériau de base utilisé pour leur fabrication. Elles ont une structure vitreuse dans laquelle les groupes d'atomes sont organisés dans l'espace de façon aléatoire. Les FVS sont sujettes à une cassure transversale qui résulte de leur structure vitreuse. Lors de leur cassure, on assiste à une réduction de la longueur des fibres sans que le diamètre soit affecté.

Il en résulte donc que les fibres d'amiante et de FVS présentent des caractéristiques morphologiques et des propriétés de surfaces complètement différentes.

c) Bio-persistance et pathogénicité

La bio-persistance des fibres ou des particules inhalées déposées dans les voies respiratoires peut être définie comme leur capacité à résister au cours du temps aux mécanismes d'épuration et aux modifications physiques (fragmentation) ou chimiques (dissolution) qui interviennent dans le tissu pulmonaire. Les données expérimentales indiquent clairement que les fibres dont l'élimination est faible ou nulle par ces mécanismes sont potentiellement les plus fibrogènes et les plus cancérigènes (Bignon et al. 1994). Dans cette optique, les amiantes amphiboles sont beaucoup plus biopersistantes que le chrysotile (amiante blanc), ce qui contribue à expliquer leur plus grand pouvoir pathogène (Bignon, 1994 ; Churg, 1994). Parmi les fibres minérales artificielles, les laines d'isolation sont nettement moins biopersistantes que certaines fibres de verre à usages spéciaux ou les FCR (IARC, 2002).

d) Influence des paramètres physico-chimiques sur la toxicité des fibres inhalées.

Le diamètre et la longueur des fibres vont avoir une influence sur l'inhalation des fibres, les mécanismes et la localisation de leur dépôt dans le poumon, leur translocation et leur épuration (cfr. point 3 du présent document). En dehors de cela, les caractéristiques dimensionnelles sont également très importantes dans la cancérogénèse : les études expérimentales par injection intrapleurale et intrapéritonéale ont montré que les fibres longues et fines (longueur supérieure à 5 ou 8 μm selon les auteurs et diamètre inférieur à 0,25 μm) sont les plus cancérigènes pour le mésothélium (Pott, 1980 ; Stanton, 1981). Le rôle possible de fibres très longues (> 20 μm) dans la pathogénèse du cancer bronchique a également été évoqué (Sébastien, 1989). Les fibres courtes (longueur < 5 μm) ont un potentiel fibrosant et cancérigène très inférieur aux fibres longues (Davis, 1988 ; Davis, 1986). Notons que les équivalents non fibreux des asbestes n'ont pas de pathogénicité connue.

De plus, la structure cristalline influence la toxicité de particules de même composition chimique (p. ex. le quartz et la cristobalite qui sont deux formes de silice cristalline sont considérablement plus pathogènes que la terre à diatomées qui est une forme de silice amorphe).

Enfin, les réactions à l'interface du milieu biologique et de la surface de certaines particules entraînent la production de radicaux d'oxygène extrêmement réactifs en milieu biologique (phénomène de stress oxydant). Ces réactions sont évoquées comme une étape importante des mécanismes de fibrose et de carcinogénèse (Pezerat et al, 1989 ; Pezerat, 1991).

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Ont participé à l'élaboration de l'avis, les experts suivants:

BARTSCH Pierre	Pneumologue
DUMORTIER Pascal	Minéralogiste
FARR Philippe	Médecin du travail
LISON Dominique	Médecin toxicologue
NEMERY Benoît	Pneumologue
THIMPONT Joël	Pneumologue
WILLEMS Jan	Médecin toxicologue

Le groupe de travail a été présidé par NEMERY Benoît et le secrétariat scientifique a été assuré par HÜBNER Roland et MARTIN Sandrine.
