

Synthèse

Introduction	398
I – Propriétés physicochimiques	398
II – Métrologie/Expositions	402
III – Effets de l'exposition aux fibres de substitution à l'amianté sur la santé de l'homme	406
1 – Cancers	406
Risques observés dans les études publiées	407
Cancérogénicité des fibres de substitution : le point de vue de l'épidémiologie	410
2 – Maladies respiratoires chroniques non malignes	411
Études de morbidité radiologique	411
Fibroses pulmonaires	411
Anomalies pleurales	413
Maladies respiratoires chroniques non spécifiques	414
Données biométrologiques	417
3 – Affections dermatologiques	418
4 – Autres causes de décès	419
IV – Études expérimentales	420
Méthodes expérimentales	420
Principaux résultats des expériences in vivo	423
Principaux résultats concernant la génotoxicité	425
V – Recommandations	426
Addendum	429

Introduction

Un certain nombre de maladies fibrosantes ou cancéreuses sont induites par l'exposition de l'homme ou de l'animal à des fibres d'amiante. Les mécanismes par lesquels les fibres induisent ces maladies ne sont pas complètement élucidés. Les résultats de nombreux travaux font penser que la structure « fibre » de l'amiante est un élément pathogénique important, au même titre que certaines de ses caractéristiques chimiques. **En conséquence, toute nouvelle fibre proposée comme substitut à l'amiante ou pour tout autre usage doit être soupçonnée, a priori, d'être pathogène en raison de sa structure, ce qui n'empêche pas d'analyser les possibles conséquences de ses caractéristiques physicochimiques.** La reconnaissance de cette pathogénicité chez l'homme est difficile, car une caractéristique des maladies induites par les fibres (bien établie dans le cas de l'amiante) est la longue période de latence qui précède leur apparition (pour certaines d'entre elles au moins). Aussi, pour renforcer ou atténuer les soupçons portés sur les fibres dans le cadre de leur danger pour la santé de l'homme, il a semblé utile de comparer les caractéristiques physicochimiques et les effets expérimentaux des fibres (anciennes ou nouvelles) utilisées en remplacement de l'amiante aux fibres d'amiante.

Par référence à ce qui avait été observé avec les fibres d'amiante, le risque de fibrose pulmonaire, de cancer du poumon et de la pleurésie a été particulièrement exploré. Cette approche est restrictive, en ce sens qu'elle ne concerne, a priori, que les pathologies respiratoires. On verra que les dermatoses dues aux fibres affectent une forte proportion des ouvriers en contact avec ces matériaux. On peut suggérer qu'il serait souhaitable de ne pas limiter les études au système respiratoire, surtout en raison du développement de fibres vitreuses solubles en milieu biologique. En effet, les produits solubilisés peuvent, le cas échéant, atteindre d'autres organes.

I – Propriétés physicochimiques

Le remplacement de l'amiante est un problème complexe, faisant appel à des solutions diversifiées, élaborées en fonction des besoins techniques [résistance aux hautes températures (> 800 °C), bon pouvoir isolant thermique, électrique et phonique et bonne résistance aux agents chimiques acides et alcalins] et éventuellement des contraintes réglementaires.

Dans ce rapport, nous nous limiterons aux connaissances actuelles sur les matériaux de type fibreux fréquemment utilisés en substituts de l'amiante. Il

faut toutefois rappeler que le remplacement de l'amiante ne se limite pas à des produits de nature fibreuse.

Les fibres en cause sont de nature physicochimique variée – il y en a beaucoup plus que de variétés d'amiante –, et leur comportement aérodynamique est différent. De plus, leur devenir complexe nécessite de s'intéresser à des effets qui ne sont plus directement en rapport avec la nature fibrillaire de ces matériaux, mais aussi avec la nature particulaire des produits provenant de leur cassure.

Les fibres-substituts que l'on peut utiliser sont des fibres d'origine naturelle ou artificielle et de nature minérale ou organique. Compte tenu de la multiplicité des fibres-substituts, nous nous limiterons dans ce rapport :

- aux fibres minérales artificielles (FMA) qui englobent les laines de verre, les laines de laitier et laines de roche, les filaments continus de verre, les fibres spéciales ou microfibres et les fibres céramiques réfractaires,
- parmi les fibres minérales naturelles, à la wollastonite,
- parmi les fibres organiques synthétiques, aux fibres d'aramide,
- parmi les fibres organiques naturelles, à la cellulose.

Nous ne traiterons pas des fibres de carbone, des fibres d'acier ni des polyvinyl-alcools.

Il convient de noter que ces matériaux restent des formes manufacturées et que l'origine naturelle d'un substitut n'empêche pas la présence, dans la structure du produit commercialisé, de composés chimiques servant à faciliter sa production ou à optimiser son utilisation. On trouvera, en particulier, la présence d'agents liants et anti-poussières stabilisant les laines d'isolation, ou d'additifs limitant le caractère inflammable de la cellulose.

La nature chimique de ces fibres est résumée dans le tableau I.

Parmi les caractéristiques physicochimiques conditionnant la toxicité potentielle des fibres envisagées ici, nous insisterons particulièrement sur leurs dimensions, leur hydrosolubilité et leur réactivité de surface.

- Leurs dimensions vont en effet conditionner leur capacité à être inhalées. Ces dimensions sont influencées par le procédé de fabrication ; le produit manufacturé est caractérisé, non seulement par la longueur et le diamètre moyen des fibres qui le composent, mais aussi par la distribution des tailles de ces fibres. C'est l'ensemble des caractéristiques dimensionnelles des fibres libérées dans l'aérosol qui vont influencer sur la quantité de fibres susceptibles de pénétrer dans l'arbre bronchique, puis d'atteindre le poumon profond (alvéole) ; nous renvoyons le lecteur au chapitre Physiopathologie expérimentale pour la discussion sur la préparation des échantillons utilisés en expérimentation animale.

- La réactivité de surface, liée aux constituants et au caractère cristallin, entre autres, va intervenir dans :
 - la capacité à adsorber d'autres contaminants (hydrocarbures polycycliques aromatiques...) et à favoriser leur transport et dépôt dans les poumons,

Tableau I Composition chimique des principales fibres minérales et organiques citées

Constituants chimiques (en %)	Fibres minérales artificielles					
	Verre filament continu	Laine de roche	Laine de laitier	Laine de verre	Microfibre de verre	Fibre céramique
Silice vitreuse	52-70	41-48	40-44	5-70	57-63	47-53
Alumine	12-16	10-17	10-12	3-4	3-5	35-50
Oxyde de calcium	16-25	10-25	20-40	5-13	5-6	< 0,1
Oxyde de magnésium	0-5	6-20	4-14	0-5	2-3	< 0,1
Oxyde de sodium	0-2	1-3,5	0-1	13-18	14-16	< 0,5
Oxyde de potassium	0-2	0,5-2	0,3-2	0-2,5	0-1	< 0,5
Oxyde de fer	0-0,8	2-11	0-2	0-1	0-0,1	
Oxyde de bore	5-10	0	0	3-12	5-6	0
Oxyde de titane	0-1,5	0	0	0-0,5	0-0,1	0,02-2
Oxyde de zirconium						0,1-17

Formule du motif de base	Fibres organiques	
	Aramide	Cellulose

- l'interaction avec des molécules biologiques (protéines, ADN, lipides, hydrates de carbone),

- la possibilité de générer des entités radicalaires.

• La corrosion des verres par des solutions aqueuses peut se dérouler selon différentes voies : dissolution sélective ; dissolution totale de verre continuellement exposé à la corrosion ; réaction avec la solution pouvant amener la nucléation et la croissance de phases solides.

La corrosion des verres est sous la dépendance de leur composition, exprimée en constituants « modificateurs » (sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca) ...) et « formateurs » (silicium (Si), bore (B)...) du « réseau vitreux ». Certains éléments, comme l'aluminium (Al), peuvent jouer les deux rôles selon leur concentration.

Les tests « in vitro » de solubilité en milieu biologique simulé peuvent être effectués selon de nombreux protocoles. Il y a fondamentalement deux catégories d'essais : statiques et dynamiques, les seconds étant aujourd'hui les plus employés. Les essais dynamiques consistent à faire circuler, à débit fixé, une solution physiologique au travers d'un volume de fibres comprimées entre

deux disques perforés. Sauf pour les très faibles débits, on s'affranchit alors des inconvénients des systèmes fermés. Par contre, il est plus difficile de reproduire les essais, car la texture de l'agrégat de fibres doit strictement rester la même d'un essai à l'autre.

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

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

Le nombre d'études des mécanismes d'évolution « in vivo » des fibres vitreuses inhalées est aujourd'hui trop faible pour que l'on puisse dégager des conclusions générales sur la signification des études « in vitro ». On peut envisager de corréliser la durabilité « in vitro » avec la composition chimique des verres, celle-ci étant représentée par un coefficient à valeur de « **prédicteur de solubilité** ». Aucun coefficient de ce type ne peut être proposé pour les fibres organiques. Plusieurs types de classement ont été proposés à partir de la composition chimique des fibres minérales artificielles.

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

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

Le lien entre « solubilité » exprimée par le K_i et cancérogénicité n'a été suggéré que dans une seule série d'expériences qui a mis en évidence une relation linéaire (en coordonnées semi-logarithmiques) entre le K_i et le nombre de fibres nécessaires pour provoquer l'apparition de 25 % de tumeurs (TD_{25}) chez le rat, après une injection intrapéritonéale.

Des reproches justifiés ont été faits au concept de K_i :

- Il est surprenant que les concentrations utilisées soient pondérales et non molaires, car les mécanismes de dissolution mettent en jeu les atomes et leurs liaisons.
- La liste des constituants possibles, par exemple dans des laines de roche ou dans certaines fibres spéciales, est incomplète.

– La pondération des concentrations par un facteur unitaire (2 pour Al_2O_3) ne présente que l'avantage de la simplicité, mais n'a aucune base scientifique étayée.

– La corrélation entre K_i et « solubilité » paraît avoir été obtenue en utilisant des données expérimentales ne correspondant qu'à un petit nombre de verres.

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

L'importance relative des NBO reflète l'importance des coupures du réseau Si-O-Si et par conséquent la dégradabilité du matériau vitreux. L'utilisation d'un coefficient K_{NB} (défini comme la somme des constituants modificateurs, c'est-à-dire les alcalins et les alcalino-terreux, exprimés sous forme de pourcentages pondéraux d'oxydes) fait implicitement référence aux oxygènes non pontants. Mais c'est la solubilisation de la « couche résiduelle » formée pendant l'étape d'extraction des constituants les plus mobiles qui contrôle la disparition de certaines fibres, ce que l'indice K_{NB} ne peut prévoir.

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

II – Métrologie/Expositions

La méthodologie utilisée pour mesurer les concentrations en fibres de substitution de l'amiante dans l'air est largement inspirée de celle utilisée pour l'amiante.

- La méthode analytique pour déterminer la concentration en fibres dans l'air est la méthode du filtre à membrane examiné en microscopie optique à contraste de phase (MOCP) ; elle est uniquement basée sur un critère morphologique – on ne comptabilise comme fibres que les structures ayant une longueur supérieure à $5\ \mu m$, un diamètre inférieur à $3\ \mu m$ et un rapport longueur sur diamètre supérieur à 3 – et n'est pas spécifique. Les fibres les plus fines et les plus courtes ne sont donc pas prises en compte lors des comptages en MOCP.

D'autres méthodes d'analyse plus spécifiques existent, qui utilisent la microscopie optique en lumière polarisée, la microscopie électronique à balayage,

couplée avec un spectromètre de rayons X à dispersion d'énergie ou la microscopie électronique à transmission couplée avec un spectromètre de rayons X à dispersion d'énergie ; cette dernière méthode, la plus sensible, permet de prendre en considération l'ensemble de la distribution granulométrique d'un prélèvement.

C'est la MOCP qu'utilise la méthode de référence adoptée en 1985 en Europe pour la mesure de la concentration des fibres synthétiques en milieu professionnel (méthode WHO). Les concentrations sont rapportées, soit sous forme de valeurs instantanées (concentration en fibres mesurée sur la durée du prélèvement), soit sous forme de valeur moyenne pondérée sur le temps (la pondération se fait alors par rapport à une journée de travail de 8 heures).

- Au niveau de la production, les premiers prélèvements d'air avec comptage de fibres s'adressant spécifiquement à des fibres vitreuses synthétiques datent des années 1970-75. On admet aujourd'hui que les concentrations en fibres dans l'air ont été relativement stables depuis l'introduction des techniques de production moderne dans les années 1960, et que les mesures peuvent être considérées comme représentatives pour l'ensemble de la phase technologique tardive (actuelle).

En l'absence de données concernant les concentrations en fibres dans l'air des usines de production de fibres vitreuses synthétiques pour la période s'étalant du début de la production au début des années 1970, plusieurs types d'approche ont été développés se basant, soit sur des extrapolations prenant en compte les facteurs susceptibles de modifier ces concentrations, soit sur les résultats de mesures réalisées lors de simulations des conditions de production ayant prévalu dans le passé.

En ce qui concerne les utilisateurs, la fraction du temps de travail passé en contact avec l'atmosphère « polluée » par des fibres minérales artificielles dépend du métier et du chantier ; le travail en espace confiné peut mener à des concentrations d'un ordre de grandeur plus élevées que dans l'industrie de la production.

Il y a très peu d'études abordant les problèmes du retrait, de la démolition ou de l'intervention sur des revêtements isolants en fibres minérales ; mais des niveaux d'exposition nettement plus élevés que ceux publiés dans la production ou la mise en œuvre de matériaux neufs peuvent être suspectés dans ce type d'opérations de maintenance et de retrait, qui peuvent représenter une fraction importante du temps de travail des ouvriers réalisant ce type de tâches. De même, peu de données existent sur le vieillissement, en particulier thermique, de ces matériaux.

Le tableau II présente un résumé des estimations des concentrations en fibres dans l'air au poste de travail.

Tableau II Concentrations en fibres dans l'air au poste de travail (fibres/ml)

Laines d'isolation	
Production	
Laine de verre	
• phase antérieure à 1960	< 0,1
• phase actuelle	idem
Laine de roche/laitier	
• phase antérieure à 1960	1-5
• phase actuelle	< 0,5
Utilisation	
Laine en vrac	≥ 1
Matelas de laine d'isolation	< 0,5
Produits rigides prêts à l'emploi	< 0,1
Retraits démolition, intervention	données insuffisantes
Fibres céramiques réfractaires	
Production	
• phase antérieure à 1960	1-10
• phase actuelle	< 1
Utilisation	
Matelas	≈ 1
Isolation de fours	≈ 1 (0,14-7)
Démolition et réfection d'isolations de fours	> 1 (1-23)

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

- Les données disponibles sur les niveaux de pollution par les fibres minérales artificielles encourus par la population générale sont fragmentaires et peu abondantes. Les valeurs maximales retrouvées [étude au microscope optique en lumière polarisée, après prélèvement de longue durée (8 jours), dans les années 1990] sont :

- à l'extérieur - fond général à Paris : 17×10^{-7} f/ml (0,002 f/l),

- à l'extérieur de bâtiments publics contenant des matériaux isolants à base de fibres vitreuses synthétiques : 15×10^{-6} f/ml (0,015 f/l),

– à l'intérieur de bâtiments publics contenant des matériaux isolants à base de fibres vitreuses synthétiques (flocage, panneaux...) : 62×10^{-4} f/ml (6,2 f/l).

Le tableau III présente les gammes de concentrations en fibres dans l'air, rencontrées dans des circonstances d'exposition typiques.

Tableau III Concentrations en fibres dans l'air dans des circonstances d'exposition typiques

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

III – Effets de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante sur la santé de l'homme

1 – Cancers

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

Les études sont du type cohorte ou cas-témoins au sein d'une cohorte. Certaines études cas-témoins ont été réalisées parallèlement à une étude de cohorte. Les deux principales études de cohorte (cohorte américaine et cohorte européenne) publiées incluent des sous-cohortes correspondant à des usines dont la production est différente (fibres fabriquées à partir de roche, de laitier ou de verre, fibres de verre en filament continu).

Très peu d'études concernent d'autres types de fibres que ceux évoqués ci-dessus. Une seule étude de cohorte portant sur les travailleurs exposés à la wollastonite est disponible. Concernant les fibres d'origine organique, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées aux travailleurs exposés à la cellulose. Mais seuls les divers agents chimiques présents dans cette industrie sont étudiés, la notion d'exposition aux fibres de cellulose n'est jamais envisagée et, a fortiori, aucune donnée d'exposition à ces fibres n'est disponible.

Dans les études portant sur des travailleurs impliqués dans l'utilisation de fibres artificielles, il n'est pas possible de connaître le type de fibre auquel ont été exposés ces travailleurs, pas plus qu'il n'est possible de différencier les expositions selon le type de fibres dans les études cas-témoins en population générale disponibles. Le terme « expositions mixtes » réfère dans la suite du texte à ces situations.

Deux questions complémentaires, mais distinctes, se posent concernant le risque de cancer associé à l'exposition aux fibres de substitution :

- **Observe-t-on un excès de risque dans les populations ayant fait l'objet des études épidémiologiques analysées, et si oui, cet excès peut-il être attribué à l'exposition aux fibres de substitution ?**

- **Dans le cas où il n'est pas possible de répondre clairement à cette question par l'affirmative, il faut se demander s'il est possible de rejeter**

avec confiance l'hypothèse que les fibres de substitution (ou certaines d'entre elles) sont cancérogènes ; en effet, le fait de ne pas observer un excès de risque associé à l'exposition ne peut suffire à écarter complètement l'existence d'un effet cancérogène, notamment pour des raisons de puissance, les études réalisées pouvant ne pas avoir la capacité de détecter un excès de risque si celui-ci est faible. En effet, les études publiées concernent des populations spécifiques, ayant été exposées dans des conditions particulières. On a notamment vu que les niveaux d'exposition dans l'industrie de la production des fibres, où ont été réalisées la quasi-totalité des études entreprises jusqu'à présent, sont estimés à des niveaux très faibles, si on les compare à ceux concernant l'exposition à l'amiante qui constitue ici une référence évidente. De plus, de nombreuses difficultés méthodologiques se présentent du fait d'un recul parfois insuffisant, et d'effectifs de sujets exposés qui sont très restreints pour certaines fibres. Les conclusions qui reposent sur les études actuellement publiées doivent donc être considérées dans ce contexte.

Risques observés dans les études publiées

La méthode utilisée pour discuter des risques observés dans les études prises en compte a consisté à rechercher une augmentation du risque de cancer parmi les sujets inclus dans les enquêtes et le cas échéant, à vérifier si le rôle de facteurs autres (statut socio-économique, facteurs individuels, autres expositions professionnelles) pouvait expliquer l'excès observé, et à rechercher l'association des risques avec les variables reflétant l'exposition aux fibres analysées.

Il faut rappeler les principales limites des études examinées : puissance limitée et parfois très faible, pour plusieurs raisons pouvant se cumuler (effectif restreint des cohortes, exposition aux fibres de substitution évaluée à des niveaux faibles ou très faibles, recul trop court du fait du temps de latence notamment pour l'étude du mésothéliome) ; hétérogénéité des cohortes étudiées en termes de conditions d'exposition et de contexte socioculturel (les grandes cohortes américaine et européenne sont en fait composées de nombreuses sous-cohortes, situées dans plusieurs pays, certaines en milieu urbain industrialisé et d'autres en milieu plutôt rural, d'effectif parfois restreint, correspondant à des usines dont la production est diversifiée et a pu changer au cours du temps et où les processus industriels sont variables d'une usine à l'autre et au cours du temps) ; absence ou disponibilité limitée de données individuelles concernant les facteurs de confusion personnels (tabagisme...) ; absence ou validité discutable de données concernant les expositions à des facteurs de confusion d'origine professionnelle ; absence de données météorologiques de niveau d'intensité d'exposition aux fibres pour les périodes effectivement prises en compte (carrière entière des sujets dans l'industrie de production des fibres). De plus, l'essentiel des études épidémiologiques disponibles concerne les fibres de laine de roche et de laitier ainsi que les fibres de laine de verre, et à un moindre degré les fibres de filaments continus de verre ; on ne dispose

que d'études épidémiologiques extrêmement ponctuelles, voire d'aucune étude, pour les autres types de fibre, ainsi que pour la population des « utilisateurs ».

Il faut particulièrement insister sur le problème de la puissance, qui se pose avec une particulière acuité dans le contexte des études épidémiologiques concernant les fibres de substitution. Parmi les localisations de cancer d'intérêt particulier, si la fréquence des cancers du poumon est habituellement suffisante pour avoir une puissance satisfaisante (sauf pour les cohortes d'effectif trop restreint), il n'en est pas de même pour le mésothéliome, tumeur rare à très long temps de latence. Pour ce qui concerne les cancers des voies aéro-digestives supérieures, la situation est plus complexe, du fait d'importantes différences entre pays. Nous renvoyons le lecteur à la section du rapport consacrée aux aspects méthodologiques, où des ordres de grandeur sont fournis pour permettre d'évaluer la puissance d'une étude selon divers paramètres.

Globalement, pour aucun des types de fibre et aucune localisation de cancer, il n'a été possible de conclure de façon ferme : les résultats observés allant dans le sens d'une augmentation de risque attribuable à l'exposition aux fibres ne sont jamais suffisamment nets et cohérents ; les résultats « négatifs » ne pouvant être interprétés avec confiance comme une absence d'augmentation du risque du fait des limites des enquêtes réalisées. **Le degré d'incertitude concernant l'existence d'un excès de risque attribuable à l'exposition aux fibres de substitution n'est cependant pas le même pour toutes les situations examinées, et la synthèse présentée ci-après permet de le situer de façon relative.**

Enfin, bien que l'existence d'une augmentation du risque de cancer du poumon associé aux fibres de laine de roche et de laitier et de laine de verre ne puisse être affirmée avec certitude, on peut cependant exclure avec confiance des risques élevés pour des niveaux d'exposition de l'ordre de

Laine de roche et laine de laitier

Cancer du poumon

L'existence d'un risque accru est plausible. Il est toutefois difficile de conclure en raison essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier.

Mésothéliome

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier, et de limites sur le contrôle des facteurs de confusion personnels.

Autres localisations de cancer

Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque pour d'autres localisations de cancer.

Laine de verre (filaments continus exclus)

Cancer du poumon

L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre.

Mésothéliome

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre, et de limites sur le contrôle des facteurs de confusion personnels.

Autres localisations de cancer

Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque pour d'autres localisations de cancer.

Filaments continus

Cancer du poumon

Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque.

Mésothéliome

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance des études disponibles.

Autres localisations de cancer

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance des études disponibles.

Fibres céramiques réfractaires

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable quelle que soit la localisation de cancer, du fait de l'absence de résultats.

Autres fibres

Microfibres, wollastonite, para-aramide, cellulose

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, quelles que soient les fibres concernées, et quelle que soit la localisation de cancer, du fait de l'inexistence et/ou la rareté des études disponibles ou de leur manque de puissance.

Expositions mixtes

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, quelle que soit la localisation de cancer, du fait de la rareté et du manque de puissance des études disponibles pour les études de cohorte, et du fait de manque de spécificité de la prise en compte de l'exposition dans les études en population, les sujets exposés aux fibres de substitution ayant été également exposés à l'amiante, sans qu'il soit possible de distinguer les deux expositions.

grandeur de ceux qui ont été rapportés dans les études examinées dans ce rapport. L'examen des intervalles de confiance dans les publications analysées montre que la borne supérieure des risques relatifs observés ne dépasse habituellement pas les valeurs de 2 ou 3 dans les analyses qui portent sur des

effectifs importants, ce qui permet de considérer que des risques supérieurs à ces valeurs sont peu vraisemblables. **Concernant le mésothéliome**, il n'est pas possible de conclure de la même façon, car aux problèmes de puissance, s'ajoute celui du temps de latence particulièrement long pour ce type de tumeur, et **le recul de la plupart des cohortes est insuffisant pour écarter avec confiance un risque, même relativement élevé.**

Cancérogénicité des fibres de substitution : le point de vue de l'épidémiologie

De l'analyse des données épidémiologiques publiées, il ressort, pour les raisons qui ont été détaillées, **des incertitudes majeures, et il n'a jamais été possible de conclure de façon ferme, bien qu'il existe des arguments en faveur d'un risque accru de cancer du poumon, essentiellement pour l'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier ainsi que, dans une moindre mesure, de laine de verre.** Pour les autres types de fibres et les autres localisations de cancer, il faut considérer que l'existence d'un risque n'est pas évaluable dans l'état des données épidémiologiques disponibles.

Il faut cependant souligner fortement que les données disponibles ne peuvent permettre d'écarter l'existence d'un risque de cancer induit par l'exposition aux fibres de substitution. Il est important ici de se référer aux connaissances concernant l'amiante, les circonstances d'exposition étant comparables puisque ces fibres en sont des substituts. La différence majeure, sur le plan épidémiologique, est qu'il a été possible d'étudier des populations exposées à des niveaux beaucoup plus élevés à l'amiante qu'aux fibres de substitution. Ce n'est qu'à ces niveaux élevés, c'est-à-dire correspondant à des concentrations mesurées d'au moins 1 f/ml d'air, et souvent nettement plus pour les études les plus anciennes, que des risques associés à l'exposition à l'amiante ont été mis en évidence. Il a également été possible, dans ces circonstances, d'établir pour le risque de cancer du poumon et de mésothéliome l'existence de relations exposition-effet, les risques étant d'autant plus importants que l'exposition cumulée était élevée.

Pour ce qui concerne les fibres de substitution examinées ici, seules les études de cohorte dans l'industrie de la production sont actuellement contributives pour l'analyse des risques de cancer, car ce n'est que dans ce secteur qu'il a été possible jusqu'à présent d'identifier des populations exposées à ces fibres de façon spécifique, et d'estimer le niveau des expositions. Or, on l'a vu, ce niveau a toujours été très faible, comparativement à ce qui a existé pour l'amiante. **Sous l'hypothèse où ces fibres, ou certaines d'entre elles, seraient cancérigènes, il est vraisemblable que le risque augmenterait avec le niveau d'exposition, et donc qu'aux niveaux peu élevés d'exposition observés dans l'industrie de production, les risques seraient faibles, c'est-à-dire difficiles à identifier et à quantifier.** Ainsi, il n'a jamais été mis en

évidence d'augmentation significative de risque de cancer pour des expositions à l'amiante de niveaux comparables à ceux estimés pour les fibres de substitution, alors que la cancérogénicité de l'amiante est établie de façon indiscutable pour des niveaux élevés d'exposition. On n'est pas cependant, dans une situation qui peut être trop systématiquement comparée à celle concernant l'amiante, dans la mesure où on ne dispose pas de données épidémiologiques permettant de juger de l'existence d'un risque correspondant à des niveaux élevés d'exposition.

2 – Maladies respiratoires chroniques non malignes

Les fibres de substitution à l'amiante ont fait l'objet de nombreuses publications visant à objectiver d'éventuels effets respiratoires non malins, similaires à ceux ayant été rapportés après des expositions à l'amiante : fibrose pulmonaire, fibrose pleurale et affections respiratoires non spécifiques.

Les études conduites ont concerné des ouvriers du secteur de production des fibres minérales essentiellement et des utilisateurs de produits finis à base de fibres minérales.

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant l'effet de l'exposition aux fibres organiques de polyvinylalcool ou de para-aramide. Les données sont très rares pour les fibres de cellulose.

Études de morbidité radiologique

Ces études sont basées sur l'évaluation du pourcentage d'individus présentant des opacités radiologiques, par référence à la classification des radiographies de pneumoconioses du Bureau International du Travail (BIT). Cette classification permet l'interprétation des clichés par rapport à des clichés de référence, et notamment de décrire les anomalies parenchymateuses (témoins potentiels de fibrose pulmonaire) et pleurales (épaississements pleuraux diffus et plaques pleurales).

Fibroses pulmonaires

Problèmes méthodologiques

- Le paramètre servant à l'évaluation - la codification des petites opacités radiologiques - est en lui-même source d'une difficulté importante : l'utilisation des clichés standards telle que recommandée par le BIT révèle d'emblée une grande variabilité inter et intralecteur, d'autant plus importante que l'on est confronté à des anomalies de faible profusion (inférieures à la catégorie 1/1 du BIT).

- Les études réalisées manquent de précision concernant les éventuels facteurs de confusion : on constate en effet de façon évidente l'existence d'expositions à l'amiante au sein de certains groupes, en particulier chez les utilisateurs. Ceci est un facteur de confusion majeur pour l'interprétation des petites opacités irrégulières. De façon analogue, l'exposition à d'autres poussières (silice par exemple) a pu contribuer à une fraction des anomalies éventuellement constatées dans certaines études. D'autre part, le tabagisme, l'âge, l'emphysème peuvent être à l'origine de la présence de petites opacités irrégulières ; cette présence, en effet, n'est en rien pathognomonique d'une pneumoconiose, voire d'une pathologie interstitielle.
- L'absence de groupe témoin adapté ne permet pas l'interprétation des fréquences anormalement élevées d'anomalies radiologiques (supérieures à 10 %) rapportées dans quelques études.
- Les expositions cumulées des individus inclus dans ces études épidémiologiques radiographiques, essentiellement dans l'industrie de production, sont faibles (inférieures à 5 f/ml × années). A titre de référence, les expositions cumulées à l'amiante associées à un excès d'asbestose détectable radiologiquement sont de l'ordre de 25 f/ml × années, niveau qui n'est pas atteint chez la majorité des ouvriers de production des fibres de substitution à l'amiante.
- Aucune étude n'a été réalisée en tomодensitométrie (CT-scan). Cet examen apparaît cependant comme une méthode de choix dans le diagnostic des pneumoconioses, surtout au stade débutant, qu'il s'agisse de l'asbestose ou d'autres pneumoconioses.

Résultats

Les études par évaluation de la radiographie standard ne mettent pas en évidence de fibrose pulmonaire (pneumoconiose) associée à l'exposition aux fibres de laines minérales artificielles ou de fibres céramiques réfractaires dans les conditions rapportées d'expositions cumulées faibles.

Néanmoins, il importe de signaler que, sur l'ensemble des études, une seule cohorte (aux États-Unis) fournit des informations exploitables pour l'évaluation du risque de fibrose pulmonaire lié à l'exposition aux laines minérales. L'hypothèse d'un effet possible de l'exposition aux fibres de laine de verre, en particulier celles de faible diamètre, dans la survenue de petites opacités radiologiques, a été suggérée au cours d'une première étude, avec une relation exposition-effet chez les fumeurs, mais ces résultats n'ont pas été confirmés lors de la réévaluation effectuée 7 ans plus tard dans la même cohorte élargie à des individus ayant eu des durées d'exposition moindres. Cependant, cet élargissement des critères d'exposition peut avoir diminué la puissance de l'étude du fait de l'inclusion de sujets à exposition cumulée très faible.

Les études publiées concernant le rôle de l'exposition aux fibres de wollastonite ont été menées dans l'industrie extractive et ne permettent pas de conclure sur le risque de survenue de fibrose pulmonaire, car il existait une co-exposition à la silice cristalline.

Il n'existe aucune information permettant d'évaluer le risque de fibrose pulmonaire (pneumoconiose radiologique) associé à l'exposition aux filaments continus de verre, aux fibres de para-aramide ou de cellulose chez l'homme.

Anomalies pleurales

Problèmes méthodologiques

- Les outils radiologiques utilisés (radiographie standard de face seule, ou associée à des clichés en oblique, voire radiophotographie) peuvent conduire à des fréquences différentes d'anomalies détectées. La méthode employée pour la détection des épaissements pleuraux est en effet extrêmement importante : l'utilisation de clichés en oblique accroît la sensibilité de repérage des épaissements pleuraux par rapport à la seule utilisation du cliché standard de face, mais conduit à de nombreux faux positifs, en particulier du fait d'épaissements graisseux sans signification pathologique et sans rapport avec une quelconque exposition professionnelle à ces fibres ; aucune des études publiées ne comporte de confirmation tomodensitométrique. Il est admis actuellement que l'examen tomodensitométrique constitue la technique de référence permettant d'authentifier l'existence d'une fibrose pleurale et de la différencier d'autres causes d'épaissements pleuraux détectés sur les radiographies standards (graisse sous-pleurale notamment). En l'absence de confirmation tomodensitométrique, au minimum l'index de masse corporelle devrait être pris en considération.

- L'absence de groupe témoin ou le recours à un seul lecteur, dans certaines études.

- Certaines études ne permettent pas d'éliminer avec certitude une co-exposition antérieure ou actuelle amiante-fibres de substitution à l'amiante. Pourtant les conséquences d'une exposition à l'amiante, notamment à faible dose cumulée, vont être importantes lors de l'évaluation du risque de survenue de lésions pleurales. En effet, contrairement à la fibrose pulmonaire liée à l'amiante (asbestose), les plaques pleurales peuvent s'observer après des doses cumulées d'exposition à l'amiante nettement plus faibles (inférieures à 5 f/ml × années) ; on peut de ce fait s'attendre à un effet de la co-exposition possible à l'amiante plus marqué sur la survenue de lésions pleurales que sur la survenue d'anomalies interstitielles.

- Enfin, l'importance de la latence par rapport au début de l'exposition doit être rappelée : pour l'amiante, le développement de pathologies pleurales ne devient détectable qu'après un délai de 15 à 20 ans après le début de l'exposition. Si l'on suppose une pathogenèse de même type avec les fibres minérales artificielles, un résultat négatif ne sera interprétable que dans les groupes d'individus ayant atteint ce temps de latence ; or, dans certaines études, la durée de latence par rapport au début de l'exposition est insuffisante pour évaluer convenablement le risque de survenue de fibrose pleurale.

Résultats

Les études radiologiques publiées ne mettent pas en évidence de relation entre l'exposition aux fibres de laines de verre, roche et laitier et l'existence de lésions pleurales bénignes radiologiques.

Les études effectuées chez les ouvriers d'extraction de wollastonite ne permettent pas de conclure à une relation entre l'exposition aux fibres de wollastonite et l'existence de lésions pleurales bénignes.

Il existe, en revanche, une possibilité de relation entre l'exposition aux fibres céramiques réfractaires et l'existence de plaques pleurales. Même pour une exposition cumulée faible aux fibres céramiques réfractaires, la survenue de plaques pleurales consécutives à cette exposition est plausible, par analogie à ce qui a été observé pour l'amiante.

Il n'existe aucune information permettant d'évaluer le risque de lésions pleurales bénignes associé à l'exposition aux filaments continus de verre, aux fibres de cellulose ou de para-aramide chez l'homme.

Maladies respiratoires chroniques non spécifiques

Les types d'études et leurs limites

Ces études reposent sur des études de mortalité ou sur des études de morbidité.

- Les études de mortalité sont basées sur les données mentionnées sur les certificats de décès ; elles sont peu adaptées à l'évaluation de ce type de maladies, essentiellement parce que d'éventuelles affections réellement causées par les fibres, mais de sévérité modérée, ne vont pas être mentionnées sur ces certificats, pouvant conduire à sous-estimer leur fréquence. Cependant, dans les principales cohortes de l'industrie de production des laines de verre, de roche ou de laitier, il existe une augmentation de la mortalité par maladies respiratoires chroniques non spécifiques (ce qui n'est pas le cas dans l'industrie de production de filaments continus de verre), même si cet excès est non significatif. Il existe toutefois un manque de puissance de ces études.
- Les études de morbidité reposent sur l'évaluation de la fréquence des symptômes à partir de questionnaires médicaux ou l'évaluation de paramètres fonctionnels respiratoires (par rapport à des valeurs prédites).

Les principales limites de ce type d'études, qui peuvent gêner l'interprétation des maladies respiratoires non spécifiques observées, sont liées au caractère transversal de la plupart des études, avec un éventuel « effet travailleur en bonne santé » (*healthy worker effect*), qui va biaiser les résultats vers l'absence d'effet. Les conséquences du caractère transversal de ces études sont, notamment :

- la difficulté d'établir la cohérence biologique de l'association exposition-symptômes, qui impose que la date d'apparition des symptômes soit postérieure à la date de début d'exposition ;

- la difficulté de distinguer l'effet de la durée d'exposition ou de l'exposition cumulée aux fibres, de l'effet de l'âge, dont on sait qu'il est associé de façon significative à une augmentation des symptômes respiratoires ;
- la difficulté d'évaluation des relations dose cumulée-effet pour des manifestations dont certaines peuvent survenir à court terme (symptômes irritatifs ORL par exemple), avec une auto-éviction des individus les plus sensibles qui vont s'orienter vers des situations de plus faible exposition.

Par ailleurs, le caractère global et non spécifique des paramètres fonctionnels respiratoires, et le caractère subjectif et non spécifique des symptômes ne permettent pas d'individualiser l'effet propre des fibres de substitution à l'amiante par rapport à d'autres nuisances respiratoires rencontrées en milieu de travail ou dans l'environnement (notamment le tabagisme), en particulier lorsqu'il n'existe pas de groupe témoin dans la même étude.

Enfin, l'éventail large des valeurs considérées comme « normales » pour les paramètres fonctionnels respiratoires, ou plus exactement des valeurs théoriques pour le sexe, l'âge et la taille (« prédites »), et l'absence des valeurs individuelles de départ contribuent à la difficulté de diagnostic des broncho-pneumopathies chroniques obstructives débutantes.

Résultats

Il est impossible d'affirmer ou d'infirmer, à partir des études épidémiologiques publiées, l'existence d'un effet de l'exposition aux fibres de laine de verre, roche ou laitier dans la survenue de maladies respiratoires chroniques non spécifiques, non malignes (pathologies ORL, bronchite chronique, altérations des paramètres fonctionnels respiratoires). Même si certaines études ont rapporté des fréquences élevées de symptômes ORL et/ou bronchiques, le nombre d'études informatives sur le risque lié à ces fibres (effectifs suffisants, présence de population de référence, séquence temporelle évaluée, prise en compte des facteurs de confusion) est limité, sans relation exposition-effet démontrée.

Les données publiées sur les fibres céramiques concernent une seule étude dans l'industrie de production et suggèrent l'hypothèse d'un effet de l'exposition aux fibres céramiques réfractaires différent chez les fumeurs et les non-fumeurs (en cas de synergie d'effets entre fibres et tabagisme pour le risque de survenue d'atteinte des voies aériennes, par exemple).

Une seule étude dans l'industrie extractive de la wollastonite, portant sur de faibles effectifs, a mis en évidence un effet significatif de l'exposition aux poussières dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires, mais il existait probablement une co-exposition à d'autres poussières.

Les données publiées à ce jour sont insuffisantes, voire inexistantes, pour évaluer spécifiquement l'effet de l'exposition aux fibres de filament continu de

verre, fibres de para-aramide, fibres de cellulose ou fibres de polyvinylalcool dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires ou de symptômes respiratoires.

En résumé

L'évaluation de l'effet de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante sur le **risque de survenue de pathologies respiratoires non malignes** s'appuie sur des études de morbidité effectuées, d'une part, dans le secteur de production de ces fibres de substitution et, d'autre part, dans les secteurs utilisant ces fibres de substitution. Les études de mortalité sont peu adaptées à la mise en évidence de ce type de pathologie, en particulier des formes peu sévères éventuellement induites par l'exposition à ces fibres. Elles risquent de ce fait de ne pas mettre en évidence un effet même si celui-ci existe. Toutes les fibres de substitution à l'amiante n'ont pas fait l'objet d'études épidémiologiques (exemple : fibres de para-aramide, fibres de polyvinylalcool...), et leur effet ne peut donc pas être évalué chez l'homme.

Les études effectuées dans l'industrie de production ont pour caractéristique majeure de concerner des individus dont l'exposition cumulée aux fibres de substitution est faible ou modérée (inférieure à 5 f/ml × années) : même si aucune relation dose-effet n'est retrouvée par les auteurs aux niveaux d'exposition cumulée analysés, ces études ne permettent pas de conclure à l'absence de risque de survenue de pneumoconiose de type fibrose pulmonaire ou de maladie respiratoire non spécifique (broncho-pneumopathie chronique) lié à l'exposition à ce type de fibre à des doses cumulées plus élevées, éventuellement rencontrées dans d'autres secteurs industriels (industries utilisatrices, opération de maintenance et de retrait). Si l'on admet que les fibres de substitution à l'amiante sont susceptibles d'induire des pathologies suivant des modalités analogues à celles décrites pour l'amiante, les études publiées permettent d'évaluer le risque de survenue de pathologies pleurales bénignes, sous réserve que les temps de latence soient suffisants (supérieurs à 15 ans) et que des outils diagnostiques adéquats (confirmation tomodensitométrie des anomalies) soient employés.

Les études effectuées dans des industries utilisatrices de fibres de substitution à l'amiante comportent l'écueil majeur de concerner des populations dont une fraction importante a été, ou est actuellement, exposée à des fibres d'amiante. Il existe de plus un probable biais de sélection dans nombre de ces études (volontariat, taux de réponse, etc). L'interprétation étiologique des excès de symptômes respiratoires et/ou des anomalies radiologiques et/ou fonctionnelles respiratoires rapportées dans ce type d'étude est alors extrêmement difficile, surtout lorsqu'il n'existe pas de population de référence.

Il est important de souligner les nombreuses incertitudes concernant l'évaluation effectuée actuellement à partir des informations disponibles pour la plupart des affections respiratoires non malignes, potentiellement liées à

l'exposition aux fibres de laines de verre, roche et laitier, fibres de wollastonite et de cellulose (co-exposition à d'autres facteurs de risque, critiques méthodologiques, absence de reproductibilité, doses cumulées évaluées) et l'absence d'information permettant d'évaluer, chez l'homme, l'effet de l'exposition aux fibres de filament continu de verre, aux fibres de para-aramide ou de polyvinylalcool.

Les études par évaluation de la radiographie standard ne mettent pas évidence de fibrose pulmonaire (pneumoconiose) associée à l'exposition aux laines minérales artificielles (verre, roche, laitier) et aux fibres céramiques, dans les conditions rapportées d'exposition cumulée faible. Un risque de pathologie pleurale bénigne [plaques pleurales, (étude aux États-Unis)] et d'altération de la fonction respiratoire [survenue d'une obstruction des voies aériennes chez les fumeurs (étude européenne)] est suspecté pour les fibres céramiques réfractaires à partir des résultats des études de cohorte effectuées chez les ouvriers de production, à des niveaux d'exposition cumulée faibles (de l'ordre de 5 f/ml x années). Ces études nécessitent cependant confirmation par des techniques complémentaires (tomodensitométrie visant à authentifier la réalité de la fibrose pleurale) ou un suivi longitudinal (atteinte fonctionnelle respiratoire).

Données biométriologiques

L'exposition aux fibres d'amiante est parfois évaluée par la mesure quantitative de la rétention de ces particules dans le poumon (chirurgie, autopsie) ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Par analogie avec ce qui a été fait pour l'amiante, on a cherché à évaluer la charge en fibres de substitution à l'amiante des poumons. Les études publiées concernant la biométriologie des fibres de substitution à l'amiante dans le poumon humain sont rares. Elles permettent toutefois de retenir les éléments suivants :

- La rétention des fibres de laines de verre, roche et laitier semble faible dans le poumon (distal) humain. Ceci peut être dû à plusieurs phénomènes éventuellement associés :
 - une fraction importante des fibres de substitution à l'amiante dans l'aérosol peut être non respirable, ou déposée majoritairement dans l'arbre bronchique ;
 - les niveaux d'exposition ont dans l'ensemble été plus faibles que pour les fibres d'amiante ;
 - une plus grande solubilité (biopersistance faible) ;
 - les techniques (conservation des échantillons dans du formaldéhyde, par exemple) utilisées peuvent influencer sur les résultats des comptages.
- Les fibres subissent des modifications chimiques et morphologiques, suggestives d'une dissolution dans le tissu pulmonaire.

- La formation de corps ferrugineux (pseudo-corps asbestosiques) est rapportée pour les fibres céramiques réfractaires. La formation de ces corps ferrugineux implique un séjour suffisamment prolongé dans le tissu pulmonaire (dépôt de ferroprotéines en quelques mois) et une réaction biologique avec les macrophages. Ceci implique une attention toute particulière lors de l'interprétation des résultats d'analyses de liquides de lavage bronchoalvéolaire ou de tissu pulmonaire en microscopie optique chez des sujets éventuellement exposés aux fibres céramiques, étant donné la similitude morphologique entre corps asbestosiques et corps ferrugineux sur les fibres céramiques réfractaires.
- Il faut souligner que les résultats d'analyses minéralogiques du parenchyme pulmonaire reflètent la rétention plus ou moins importante des fibres respirables et biopersistantes dans le poumon profond. L'interprétation des données doit de ce fait intégrer les principes suivants qui ont été établis à partir des informations concernant l'amiante :
 - les pathologies pleurales bénignes (plaques pleurales) et malignes (mésothéliomes) peuvent s'accompagner de charges pulmonaires d'amiante faibles (pathologies associées à des doses cumulées faibles et/ou liées à des concentrations locales du fait d'une translocation vers la plèvre) ;
 - alors que le risque de cancer bronchopulmonaire est souvent associé à la charge pulmonaire en fibres d'amiante, particulièrement les amphiboles, ce phénomène n'est peut-être pas extrapolable à d'autres fibres, de diamètre plus important, moins biopersistantes mais se déposant dans l'arbre bronchique proximal. L'analyse du niveau de rétention de telles fibres dans le poumon profond ne permettra dès lors pas d'évaluer correctement la dose cumulée d'un individu donné.

Les études sur la biométrie des fibres de substitution à l'amiante dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou le parenchyme pulmonaire ont pour intérêt essentiel de documenter la durabilité biologique de ces fibres dans le poumon humain et de la comparer à celle d'autres types de fibres (amiante, en particulier). L'absence de mise en évidence de biopersistance dans le parenchyme pulmonaire n'exclut pas la possibilité de survenue d'affections néoplasiques bronchiques proximales ou d'affections pleurales bénignes ou malignes, qui sont peut-être la conséquence de l'accumulation locale de fibres, mal évaluée par les techniques biométrieques mises en œuvre, ou d'un effet cancérigène qui n'implique pas une rétention prolongée des fibres.

3 – Affections dermatologiques

La littérature dermatologique consacrée aux pathologies induites par les fibres artificielles est ancienne et peu abondante ; il est souvent difficile d'y distinguer les différentes catégories de fibres ; la majeure partie des études est toutefois consacrée aux fibres de verre.

Il s'agit de dermatites irritatives mécaniques, ayant les localisations des dermatoses aéropoortées. On peut rencontrer aussi des manifestations allergiques qu'on attribue aux additifs, comme les résines époxy par exemple.

Les symptômes, dominés par le prurit, disparaissent généralement au bout de quelques semaines, malgré la persistance de l'exposition ; mais le prurit peut parfois persister des mois, ou récidiver, conduisant au retrait du poste de travail des sujets atteints, et pouvant contribuer, par là même, à une sous-estimation de ces pathologies.

Une incidence globale est difficile à établir mais on estime qu'au moins 50 % des ouvriers de la production ou du bâtiment présentent des manifestations dermatologiques, au moins au début de leur emploi.

Ce sont les fibres courtes les plus grosses (diamètre supérieur à 4 μm) qui sont en cause.

Concernant les fibres d'aramides, les rapports accessibles sont peu détaillés. Les fibres d'aramides sont à l'origine de dermatoses irritatives, mais on ignore avec quelle fréquence.

Les mesures de protection reposent surtout sur une réduction du nombre de fibres dans l'air.

4 – Autres causes de décès

Les seules données disponibles proviennent des études de mortalité analysées ci-dessus pour l'étude des risques de cancers. Dans ces études de cohorte, les résultats concernant les autres causes de décès ne sont pas systématiquement mentionnés, les regroupements utilisés peuvent différer d'une étude à l'autre, ce qui rend les comparaisons difficiles.

Aucune augmentation de la mortalité pour les causes de décès étudiées n'apparaît associée de façon cohérente à l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante. Les résultats d'études concernant le même type de fibre sont souvent impossibles à comparer, ou sont contradictoires.

L'excès de décès par néphrite ou néphrose observé dans la cohorte américaine de travailleurs de la production de laine de roche et de laitier est cependant intéressant, car un effet direct de l'exposition aux fibres, composées de silicates, est plausible. Plusieurs études ont en effet mis en évidence des associations entre exposition à des composés de silice (amorphe ou cristalline) et pathologie rénale. D'autres interprétations sont néanmoins vraisemblables. Dans l'étude américaine, la mortalité par néphrite et néphrose est plus élevée parmi les travailleurs de courte durée. Il est donc possible que les caractéristiques particulières de ces travailleurs (comportement, mode de vie) ou des expositions subies en dehors de la production de laine de roche/laitier puissent en partie expliquer l'excès observé. Cependant, le risque reste élevé chez les

travailleurs à long terme. L'exposition à des métaux néphrotoxiques (plomb, cadmium) et à l'arsenic a été également rapportée dans certaines usines, sans être toutefois bien documentée.

Les données disponibles dans les autres études ne permettent ni d'écarter ni de confirmer cet excès, et son interprétation reste difficile, en particulier en l'absence de données publiées concernant cette pathologie dans la cohorte européenne.

IV – Études expérimentales

La comparaison des effets expérimentaux des fibres utilisées en remplacement de l'amiante par rapport à l'amiante, a porté sur les effets observés chez l'animal et *in vitro* sur des cellules et des molécules isolées. Les expérimentations animales ont essentiellement porté sur le potentiel carcinogène des fibres après exposition par inhalation, par inoculation intrapleurale ou intrapéritonéale pour étudier plus spécifiquement le mésothéliome, ou par instillation intratrachéale. Les études par inhalation ont, dans certains cas, évalué le potentiel fibrosant. Afin de comprendre les mécanismes d'action au niveau cellulaire et moléculaire, des modèles alternatifs *in vitro* ont été développés. Ces systèmes sont, soit aspécifiques, utilisant des bactéries ou des types cellulaires eucaryotes préalablement exploités pour étudier la carcinogenèse chimique ou physique (radiations), soit plus directement représentatifs des types tissulaires cibles dans la carcinogenèse respiratoire (cellules trachéales, épithéliales pulmonaires et cellules mésothéliales pleurales).

Les mécanismes qui conduisent aux maladies induites par les fibres, bien qu'ils ne soient pas complètement définis, ont été très étudiés avec les fibres d'amiante et un certain consensus existe ; cette compréhension mécanistique repose sur de nombreuses données résultant d'expériences faites *in vivo* et *in vitro* avec divers types de fibres. Les effets cellulaires et moléculaires induits par des fibres sur un organisme humain ou animal sont sous la dépendance du nombre de fibres déposées dans les poumons et les voies aériennes et des caractéristiques physiques et physicochimiques des fibres ; ces caractéristiques (taille, durabilité, propriétés de surface, etc.) peuvent conditionner les effets des fibres, la quantité de fibres qui atteignent les tissus, la concentration tissulaire qui en résulte et son devenir (biopersistance).

Méthodes expérimentales

Les échantillons utilisés dans les expérimentations provenaient de sources diverses. Ils ont fait l'objet de traitements (broyage, sélection de taille) destinés à sélectionner le mieux possible des fibres de dimensions compatibles avec

un dépôt dans la partie la plus profonde de l'appareil respiratoire de l'animal. Les échantillons de FMA comportent des particules non fibreuses en nombre parfois élevé. Le plus souvent, des fibres d'amiante étaient utilisées comme référence positive, les contrôles étant des animaux placés dans les mêmes conditions, mais en l'absence de fibres. Il est recommandé, pour des études de carcinogenèse de pratiquer, en plus des contrôles non traités, des contrôles « négatifs » exposés à des agents non carcinogènes, les plus proches possibles des agents à tester. Cependant, dans le cas des fibres, ces contrôles ne sont pas identifiés. Parfois, surtout pour les études par inoculation intrapéritonéale où des tumeurs spontanées peuvent être observées, on utilise une particule non fibreuse, le dioxyde de titane.

Les études expérimentales ont été réalisées principalement chez le rat et, à une bien moindre échelle, chez le hamster, occasionnellement chez le singe ; très peu d'études ont porté sur la souris. Deux méthodes d'exposition par inhalation sont employées : en chambre d'empoussiérage (corps entier) ou par voie nasale (nez seul). La première méthode, qui représente la situation la plus proche de celle connue par l'homme, a fait l'objet de critiques en raison de l'imprécision sur la dose de particules réellement inhalée par les animaux. Toutefois, elle pourrait permettre de détecter des effets associés non pulmonaires (irritation oculaire par exemple). La seconde méthode, dans laquelle les animaux sont immobilisés pendant la période d'exposition et respirent l'aérosol de fibres, permet de connaître avec une meilleure précision la quantité de fibres inhalée par les animaux. Si l'exposition par inhalation a l'avantage d'être similaire à la situation que l'on rencontre chez l'homme, il faut constater que la fréquence des tumeurs observée chez l'animal reste faible, même avec des fibres dont le pouvoir tumorigène est bien établi, surtout pour le mésothéliome pleural. Pour observer, le cas échéant, une augmentation statistiquement significative de la survenue de tumeurs chez des animaux traités, par rapport à des groupes contrôles, il est nécessaire d'exposer un assez grand nombre d'animaux. Par exemple, dans une population animale présentant un pourcentage de cancers spontanés de 2 %, ce qui représente une valeur de tumeurs pulmonaires couramment observées chez le rat, une augmentation des cancers d'un facteur 3,5 sera statistiquement significative si le nombre d'animaux est de 100. En deçà de ce nombre, l'étude n'aura pas suffisamment de puissance pour mettre en évidence un excès.

En parallèle à l'exposition par inhalation, d'autres méthodes ont été appliquées afin d'exposer les cellules cibles, *in vivo*, à des quantités plus importantes de fibres, sans altérer le temps de survie des animaux. Ainsi, des expérimentations ont été réalisées par instillation intratrachéale ou inoculation intrapleurale de fibres afin de déterminer, respectivement, la réponse des cellules bronchiques et/ou pulmonaires, et des cellules mésothéliales. Ces méthodes ne représentent pas des voies d'exposition usuellement rencontrées. Cependant, elles permettent de déterminer la réponse cellulaire dans l'hypothèse où les particules ont atteint les cellules bronchiques ou pleurales.

Les études réalisées *in vitro* ont porté sur divers types cellulaires, qu'il s'agisse de modèles aspécifiques (bactéries...), utilisés pour étudier la toxicité de substances chimiques et développés pour comprendre les mécanismes d'action de l'amiante, ou de modèles plus spécifiques, utilisant macrophages, cellules mésothéliales ou cellules épithéliales pulmonaires. Les réponses cellulaires examinées dans la littérature se rapportent à l'analyse de différents mécanismes associés à la cytotoxicité, la réaction inflammatoire ou la génotoxicité.

Sur la base d'études anciennes montrant l'absence de mutagénicité dans les tests classiques de mutagenèse, les fibres ont été longtemps considérées comme non carcinogènes. Cependant, au cours des dernières années, un certain nombre d'études ont indiqué que des fibres, amiante ou FMA, pouvaient exercer un potentiel génotoxique. Toutefois, une majorité de données a été obtenue avec des fibres d'amiante et le nombre de travaux réalisés sur modèles cellulaires reste aujourd'hui assez limité. Un certain nombre de résultats indiquent un potentiel clastogène des FMA et une capacité à produire des anomalies chromosomiques ; il y a cependant trop peu de données pour permettre d'établir un type d'activité des fibres, selon leur nature. On peut remarquer que, comme dans le cas des fibres d'amiante, plusieurs auteurs ont démontré que les effets clastogènes, d'endommagement des chromosomes et transformants, dépendaient des dimensions des fibres, avec une bonne convergence pour constater que les fibres longues, dans la limite de dimensions compatibles avec une internalisation des fibres par les cellules, étaient plus toxiques que les fibres courtes.

La production d'espèces actives de l'oxygène (EAO) est probablement l'une des étapes permettant aux fibres un endommagement de l'ADN. Divers travaux ont été réalisés afin de rechercher si les fibres vitreuses produisaient des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène. Le plus souvent, la molécule concernée était le radical hydroxyle OH^\bullet . Les moyens de détection ont évolué au cours des dernières années. On peut citer les méthodes récentes de détection directe de dérivés secondaires en résonance paramagnétique électronique, ou indirecte, par la mesure de l'hydroxylation des bases d'ADN (guanine) ou la détermination des changements de structure de l'ADN (casures occasionnées dans des constructions plasmidiques).

Différents échantillons ont été étudiés. On peut signaler qu'une évolution s'est faite au cours du temps, en raison de la mise à disposition de fibres permettant des études comparatives, à l'aide des mêmes échantillons. La représentativité de ces échantillons par rapport aux fibres commercialisées et pouvant être utilisées en milieu industriel ou par les consommateurs reste cependant à vérifier. Il manque, en particulier, l'ensimage par un liant organique qui n'a été que très exceptionnellement ajouté aux fibres d'expérimentation.

Principaux résultats des expériences in vivo

Les résultats résumés ci-après concernent essentiellement le potentiel tumorigène des fibres étudiées. Nous renvoyons le lecteur au chapitre Physiopathologie expérimentale pour des résultats plus complets. Sauf mention particulière, les fibres ont été essentiellement testées chez le rat.

Laine de verre, fibres de verre (LV, FV)

L'analyse de toutes les données indique une augmentation statistiquement significative de la fréquence de tumeurs, tant par inoculation intrapleurale qu'intrapéritonéale. Prises individuellement, les études par inhalation indiquent une augmentation statistiquement non significative du nombre des tumeurs, qui cependant devient significative lorsqu'on analyse de façon combinée l'ensemble de ces études.

Laine de roche (LR)

Un potentiel fibrosant a été montré avec un échantillon par inhalation, alors qu'aucun potentiel tumorigène n'a été détecté par inhalation. Les études par instillations intratrachéales sont insuffisantes et ne permettent pas de tirer des conclusions. En revanche, un taux élevé de tumeurs a été obtenu lorsque les fibres étaient administrées par voie intracavitaire (intrapleurale ou intrapéritonéale).

Laine de laitier (LL)

Les données obtenues avec les fibres de laine de laitier ne permettent pas de conclure sur le potentiel toxique de ces fibres car les études ont une faible puissance et/ou sont peu valides, essentiellement en raison de restrictions portant sur la qualité des échantillons de fibres utilisés.

Fibres céramiques réfractaires

L'effet des fibres de céramiques a été largement étudié par inhalation (6 études), instillation intratrachéale chez le rat et le hamster et inoculation intracavitaire (8 études ont été répertoriées). Les conclusions des études utilisant des fibres de céramique ont clairement montré un potentiel tumorigène de certains échantillons, pour les différentes voies d'administration, y compris l'inhalation.

Autres fibres (para-aramide, cellulose)

L'essentiel des études expérimentales réalisées avec des fibres de para-aramide ont été des études d'inhalation. Responsables d'une réaction inflammatoire, ces fibres ont aussi provoqué des kystes kératinisants proliférants dans le poumon de rat. Selon un collègue d'experts internationaux, le caractère malin de ces tumeurs ne serait pas à retenir.

Les fibres de cellulose ont donné lieu à très peu d'études expérimentales ; ces études ont toutefois mis en évidence le caractère pro-inflammatoire de ces

fibres après inhalation chez le rat, et leur persistance très longue. Une seule étude a exploré le caractère carcinogène de ces fibres par injection intrapéritonéale ; l'augmentation observée du nombre de tumeurs n'est pas statistiquement significative.

Bien que, incontestablement, l'exposition par inhalation représente la voie d'exposition naturelle pour étudier les effets des fibres sur le système respiratoire de l'homme, un certain nombre de questions doivent être posées, qui suggèrent que les conclusions sur l'absence d'effet cancérigène statistiquement significatif, en général, des fibres LR, LL et LV par inhalation doivent jusqu'ici, être prises avec prudence. On peut en effet se demander quelle est la représentativité des échantillons de fibres aérosolisées, par rapport à ce qui est utilisé dans l'industrie et commercialisé, auxquels les travailleurs et les utilisateurs pourraient être exposés ? En dehors de l'absence de liant qui a été souvent mentionnée et qui éloigne, semble-t-il, les échantillons « expérimentaux » des échantillons « naturels », la méthode de préparation des fibres sélectionne une très petite fraction des produits de départ. Une autre interrogation concerne le rôle éventuel des particules non fibreuses. Les échantillons de FMA utilisés comportent en effet un grand nombre de particules non fibreuses et le rapport non-fibreux/fibreux excède très souvent 1, plus particulièrement pour les fibres de céramique où un rapport de 30 a pu être observé. Ainsi, dans la plupart des cas, **les animaux ont été en fait exposés à un mélange de particules, fibreuses et non fibreuses.** Étant donné que ces dernières ont une dimension telle qu'elles peuvent être phagocytées par les macrophages, il est évident que ce phénomène doit intervenir dans la clairance par les macrophages et le développement de la réaction inflammatoire mais son influence sur les effets des fibres n'a pas été étudiée en soi.

Ainsi, certaines questions demeurent :

- Les particules non fibreuses associées aux échantillons de fibres FMA sont-elles présentes dans les aérosols respirés par l'homme, et dans quelles proportions ?
- Les particules non fibreuses modifient-elles la réponse pulmonaire aux fibres ? En quoi ? A priori, il semble que ces particules non fibreuses n'aient pas de potentiel tumorigène propre, du moins pour certaines qui ont été administrées seules. Peuvent-elles agir sur des mécanismes d'épuration ou de rétention ?

Enfin, on peut se demander si les études de cancérogenèse par inhalation ont apporté davantage d'informations que ne l'ont fait les études par d'autres voies d'administration. En effet, les différentes voies d'administration présentent chacune des limites et des intérêts :

- L'inhalation tente, a priori, de mimer la voie de pénétration majoritaire chez l'homme, mais la quantité de fibres parvenant aux cellules cibles dépend

majoritairement des spécificités du modèle animal utilisé, ici le rat (épithélium cilié, bifurcations...); elle permet toutefois plus facilement l'étude du potentiel fibrosant.

- L'instillation intratrachéale amène des fibres en quantité et en qualité différentes d'une inhalation naturelle; elle peut en outre provoquer des agrégats obstructifs.
- L'injection intracavitaire maximalise l'exposition des cellules mésothéliales (plèvre, péritoine), en court-circuitant, pour la plèvre, l'étape bronches - alvéoles.

Il faut toutefois rappeler que le potentiel tumorigène des fibres d'amiante, surtout le crocidolite, non détectable ou à peine détectable dans les études par inhalation, apparaissait évident par administration intrapleurale ou intrapéritonéale.

Principaux résultats concernant la génotoxicité

Des adduits de malondialdéhyde ont été observés dans l'ADN de *Salmonella thyphimurium* et dans des fibroblastes incubés avec du crocidolite ou des échantillons de laine de verre et de laine de roche. L'augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques, de la fréquence des micronoyaux et du nombre de mitoses anormales dépend très fortement de la dimension des fibres, le broyage des fibres aboutissant généralement à une disparition de l'effet. Une augmentation de la réparation de l'ADN a été mise en évidence dans des cellules mésothéliales pleurales de rat exposées à des fibres de laines de roche, de céramiques et d'aramide.

En résumé

Les études expérimentales réalisées chez l'animal sont assez hétérogènes, tant par le type de fibres utilisées au sein d'un même groupe de fibres (verre, roche, laitier ou céramiques) que par les caractéristiques dimensionnelles, les méthodes de préparation des échantillons ou les protocoles expérimentaux. La puissance statistique des études n'est pas toujours suffisante, souvent en raison du petit nombre d'animaux utilisés (surtout dans les études anciennes). Toutefois, un certain nombre de conclusions peuvent être dégagées.

Les résultats montrent que les fibres de verre et de céramique induisent des tumeurs par inoculation intracavitaire (pleurale et péritonéale). Les laines de roche provoquent également des tumeurs mais cette constatation ne repose que sur un petit nombre d'études. Il n'est pas possible de donner de réponse pour les laines de laitier ou les filaments continus de verre en raison de l'absence de données. Les études par inhalation n'ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs qu'avec les fibres de céramique mais pas avec les fibres de verre ou de roche (3 et 2 études répertoriées respectivement pour ces deux derniers types de fibres). Cependant, des augmentations non significatives de la fréquence de

tumeurs étaient trouvées chez les animaux exposés aux fibres de verre. Bien qu'il soit difficile, en raison des différences de structure et de dimensions entre les fibres de substitution à l'amiante et l'amiante, de comparer ces deux sortes de fibres, on a constaté que, d'une manière générale, les animaux ont été exposés à un nombre de fibres de substitution très inférieur à ce qui était pratiqué lors des expositions expérimentales à l'amiante. Il est vraisemblable que des concentrations similaires en fibres d'amiante auraient donné des résultats peu ou pas significatifs dans les études de cancérogénicité.

V – Recommandations

Le rôle du groupe d'experts était d'apporter des éléments de connaissance scientifique validés concernant les effets sur la santé de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante. Les recommandations qui suivent concernent les recherches à poursuivre notamment :

- la connaissance de l'exposition des personnes à ces fibres,
- la connaissance de la contamination des lieux,
- la mise au point de modèles expérimentaux à visées mécanistique et prédictive.

- Concernant la cancérogénicité des différents types de fibres de substitution, on ne peut conclure sur la base des données épidémiologiques actuellement disponibles. Il serait particulièrement important, dans ce contexte, de continuer et d'étendre la surveillance des cohortes du secteur de la production de fibres de substitution, afin d'augmenter la puissance et le recul disponibles ; la pérennisation de la surveillance épidémiologique dans le secteur de la production des fibres artificielles est d'autant plus nécessaire que les résultats actuellement disponibles concernent des expositions anciennes, du fait des temps de latence des cancers pris en compte, alors qu'on observe une importante évolution des fibres manufacturées dont les éventuels effets ne pourront être observés que dans l'avenir.

Il est au moins aussi important de développer des études concernant les utilisateurs, dont de nombreuses catégories sont très vraisemblablement exposées à des niveaux sensiblement plus élevés que dans le secteur de la production, en faisant un effort méthodologique particulier pour tenter d'isoler les expositions spécifiques selon le type de fibres. Ces études devraient porter sur :

- la métrologie (niveaux d'exposition associés à des tâches et des métiers)
- l'identification et la quantification des professions exposées
- les effets (études épidémiologiques).

Compte tenu des incertitudes actuelles concernant les effets de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante chez l'homme, il est important de veiller à ce que les niveaux d'exposition chez les utilisateurs de produits contenant des fibres de substitution à l'amiante soient aussi faibles que possible.

L'évaluation des effets respiratoires non tumoraux des fibres utilisées en remplacement de l'amiante requiert des études complémentaires. Il est nécessaire, d'une part, de recourir à la technique tomодensitométrique, qui permettra au mieux de confirmer ou infirmer une pathologie fibrosante pulmonaire ou pleurale suspectée sur les radiographies standard. Il est indispensable, d'autre part, que des évaluations longitudinales des maladies respiratoires chroniques non spécifiques confirment les anomalies suspectées au cours de certaines études transversales sur les symptômes cliniques ou les explorations fonctionnelles respiratoires.

Comme mentionné au début de ce rapport, il serait souhaitable que l'évaluation des effets ne se limite pas au domaine respiratoire. Concernant les dermatoses, il serait souhaitable d'entreprendre des études pour en préciser la fréquence dans les usines de production, chez les utilisateurs du bâtiment et les autres professions exposées (en tenant compte du caractère transitoire de ces dermatoses et donc en réalisant des études évaluant les symptômes présents et passés, les lésions visibles, qu'il y ait ou non des symptômes et ce, rapidement après l'embauche). Il faut également évaluer le retentissement de ces dermatoses : changements de travail, arrêts de travail, consultations médicales, conséquences des sensibilisations.

Enfin, il convient de rappeler que les produits de dissolution de ces fibres peuvent atteindre des cibles éloignées.

- Si l'on examine les conclusions des différents chapitres du rapport, une convergence d'interrogations sur la possibilité d'un risque concerne en particulier les laines de roche et les fibres céramiques. Les résultats expérimentaux désignent aussi les microfibrilles de verre. La poursuite des études expérimentales selon des protocoles bien définis pourrait apporter une réponse à ces interrogations. Les études devront en premier lieu inclure un nombre suffisant d'animaux – avec les témoins appropriés – pour avoir une puissance suffisante permettant de conclure. Le développement d'études expérimentales ultérieures devrait permettre en outre de répondre aux questions suivantes :
 - Quel est le rôle des particules non fibreuses présentes dans certains échantillons de FMA sur les résultats physiopathologiques expérimentaux ?
 - La quantité de fibres en rétention est-elle un bon marqueur d'expositions antérieures ? Quelle est la forme de la relation qui existe entre ces deux paramètres ?
 - Y a-t-il des différences de sensibilité entre les animaux utilisés en expérimentation ? (Le hamster est-il réellement plus sensible que le rat ?). Plus généralement, il serait souhaitable que les expérimentations ne soient pas limitées à une seule espèce animale.

Il faut encore souligner que l'on ne dispose que de peu ou pas du tout de données toxicologiques solides pour des matériaux comme la cellulose (dont on connaît le caractère pro-inflammatoire) et les polyvinylalcools, aujourd'hui très utilisés.

Le développement des études de génotoxicité devrait pouvoir permettre d'identifier des indicateurs d'exposition ou d'effets biologiques.

- L'utilisation de la solubilité in vitro comme paramètre prédictif de la toxicité des fibres est tout à fait prématurée et ne repose pas sur des bases scientifiques solides. Il en va de même de la biopersistance dans la genèse de la carcinogénicité et de la fibrogénicité des fibres pour l'appareil respiratoire.
- Comme un certain nombre d'expérimentations in vitro ou in vivo ont été réalisées avec des échantillons mal définis, il serait souhaitable d'envisager la création d'une banque d'échantillons accessibles à tous les expérimentateurs.

Addendum

Trois experts (JCP, PD, PdV) ont souhaité que le commentaire suivant soit annexé à la synthèse de l'expertise collective « Fibres de substitution » à l'amiante.

Ce commentaire vise à apporter des précisions et/ou interprétations complémentaires (non nécessairement partagées par l'ensemble des membres du groupe) puisque nous souscrivons, par ailleurs, aux éléments mentionnés dans la synthèse de ce rapport.

- A partir des études épidémiologiques publiées, le risque de cancer broncho-pulmonaire lié à l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante est qualifié dans ce rapport de « plausible » pour la laine de roche-laine de laitier, et « non exclu » pour la laine de verre. Il est clairement exprimé qu'aux niveaux d'exposition cumulée faibles des ouvriers de production de laines minérales (verre, roche-laitier), il n'est actuellement pas possible de conclure de façon ferme pour le risque de cancer associé à l'exposition à ces fibres elles-mêmes. Toutefois, en l'état actuel des données épidémiologiques publiées et compte tenu des incertitudes sur le plan expérimental, il paraît légitime de préconiser une vigilance vis-à-vis des utilisations de ces fibres. Ceci devrait se traduire par un abaissement des valeurs limites d'exposition admissibles chez les utilisateurs en milieu de travail, et une évaluation plus précise des expositions (ponctuelles et pondérées sur 8 heures) chez ces utilisateurs. Compte tenu des informations actuellement disponibles (données de morbidité chez l'homme, données expérimentales), et même s'il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant d'évaluer le risque de cancer chez l'homme pour ces fibres, une démarche d'abaissement des valeurs limites d'exposition admissibles en milieu de travail devrait également être adoptée pour les fibres céramiques réfractaires. En outre, le contrôle des utilisations et l'information des utilisateurs de produits contenant des fibres céramiques réfractaires devraient être renforcés. Des évaluations des expositions, un contrôle et une maîtrise de ces expositions sont nécessaires pour les autres fibres dont l'effet ne peut être évalué à partir des informations disponibles actuellement.

- Des efforts devraient être encouragés au niveau du secteur de la production des fibres minérales artificielles pour le développement de fibres dont la fraction fine serait moins importante, par exemple en fabriquant des fibres dont le diamètre serait moins dispersé autour du diamètre moyen. La diminution de la fraction fine de l'aérosol produit au cours de la mise en œuvre de ces fibres a deux conséquences potentielles en terme de prévention : il peut en être attendu une diminution des niveaux d'exposition ; en outre, la fraction susceptible de pénétrer dans le poumon profond sera diminuée. Il demeurera

toutefois important de continuer à se préoccuper du retentissement sur les voies aériennes supérieures de ce type de fibres.

- Il est conclu dans la synthèse du rapport au caractère prématuré de l'utilisation du paramètre de biopersistance des fibres pour l'évaluation de leur toxicité. Même si les tests de biopersistance actuellement proposés sont critiquables (les insuffisances sont développées dans le rapport), il convient certainement d'éviter le développement et/ou la commercialisation de fibres dont la biopersistance est élevée dans les modèles expérimentaux. Toutefois, l'absence de biopersistance démontrée dans les essais expérimentaux actuellement développés ne permet pas d'exclure un potentiel fibrogène et/ou carcinogène d'une fibre (en particulier pour le cancer bronchique) et nécessite une évaluation expérimentale plus complète, dans des conditions qui ont été détaillées dans le rapport.

Jean-Claude Pairon, Paul de Vuyst, Pascal Dumortier

Après une ultime consultation de l'ensemble des experts sur la synthèse et les commentaires ci-dessus, Madame Marie-Claude Jaurand a souhaité apporter un commentaire sur la notion de biopersistance ; conformément aux procédures de l'expertise collective, ce commentaire est joint à la synthèse acceptée par les experts.

Ce commentaire vise à préciser les incertitudes qui ont amené à considérer que l'utilisation du paramètre biopersistance des fibres pour l'évaluation de la toxicité est prématurée et ne repose pas sur des bases scientifiques solides, comme cela est indiqué dans la synthèse.

La proposition de la plus grande toxicité d'une fibre biopersistante repose sur l'hypothèse que plus longtemps une fibre peut exercer une réaction inflammatoire dans une zone sensible du poumon ou de la cage thoracique, plus grande est la vraisemblance que le tissu ou la zone atteinte soit le siège de la formation d'une tumeur. Si cette notion est intuitive, aucune méthode de référence pour la mesure de la biopersistance n'existe aujourd'hui. Les énormes efforts déployés jusqu'ici pour valoriser cette notion se sont essentiellement employés à rechercher une relation entre solubilité et biopersistance, et il y a un nombre très limité de données comparant biopersistance et tumorigénicité ou fibrogénicité (voir le rapport complet). En fait, sur la base de données expérimentales solides, la biopersistance de particules dépend de plusieurs paramètres incluant l'épuration, la translocation et la solubilité. En outre, considérer que la solubilisation d'une fibre en milieu biologique résoudrait le problème d'une éventuelle toxicité est très réducteur et soulève la question de la toxicité éventuelle des produits de solubilisation. Proposer le développement de fibres de biodurabilité réduite, c'est-à-dire présentant une solubilité, nécessite que l'on se préoccupe du devenir des produits de solubilisation.

En conclusion :

- L'évidence expérimentale d'une relation entre la durée de vie mesurant une forme de biopersistance des fibres *in vivo* et fibrogenèse/carcinogenèse pulmonaire et/ou risque pour les autres organes n'est pas démontrée.
- Même si une relation entre solubilité et biopersistance était mise en évidence, la relation entre biopersistance et toxicité resterait à démontrer.
- Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de faire, objectivement, des recommandations, dans un sens ou dans l'autre, sur le développement de fibres selon un critère de biopersistance.

Marie-Claude Jaurand

Claude Lambré a souhaité ajouter ce commentaire à la synthèse. La date très tardive de l'envoi de ce commentaire a rendu impossible son insertion dans le document remis aux partenaires sociaux le 7 juillet 1998 et chargé, le jour même, sur le site Internet de l'Inserm (www.inserm.fr). Ces commentaires sont vraisemblablement inspirés par des travaux non encore publiés. Ils n'ont bien évidemment pas pu faire l'objet de la même discussion par le groupe d'experts quant au niveau de preuve, et sont donc placés, in fine, sous la seule responsabilité de Claude Lambré.

Je partage le commentaire de J.-C. Pairon, P. Dumortier et P. de Vuyst, en particulier sur les distinctions à faire entre substituts. De plus, je souhaite revenir sur les points suivants.

La conjugaison de l'*exposition* à une substance et du *danger* intrinsèque de celle-ci constitue la notion du « *risque* » pour la santé. Malgré toutes les critiques justifiées sur les protocoles utilisés pour étudier ces trois paramètres, il existe pour certaines des fibres substituts à l'amiante, dans les rapports (publiés ou intermédiaires) communiqués au groupe, des informations qui, bien que non définitives, permettent au moins de progresser en identifiant des concepts pertinents pour l'orientation des priorités d'actions et des mesures de protection à prendre.

L'exposition

Il faut limiter la quantité des fibres les plus fines (fraction alvéolaire ou fibres respirables pour les Anglo-Saxons) définies en prenant en compte la densité du matériau. Pour cela, il faut bien sûr fabriquer des fibres plus épaisses et, de granulométrie peu dispersée, mais aussi des produits qui génèrent le moins possible de fibres libres « respirables » en cours d'usage ou de vieillissement. Il faudra alors être attentif aux pathologies dermatologiques ou des voies aériennes supérieures éventuellement associées aux fibres épaisses et à la possible toxicité des agents liants, anti-poussières et autres produits d'ensimage.

Par ailleurs, il faut s'assurer que les niveaux d'exposition des utilisateurs (professionnels ou occasionnels) sont faibles et qu'ils sont informés de la nature des matériaux qu'ils manipulent.

Le danger

La taille Au-delà du cas du diamètre, qui doit faire considérer les fibres à usages spéciaux comme particulièrement dangereuses, les fibres dites « longues » sont réputées les plus toxiques. Les fibres qui se cassent sans se cliver longitudinalement sont donc à rechercher. Cependant, ceci n'est utile que si la durée de rétention dans l'organisme des fragments est courte (cf. a contrario, l'exemple de la silice).

La biopersistence Pour mesurer la biopersistence pulmonaire in vivo, il existe une méthode normalisée (NF-T03-400, 1997). De plus, des protocoles sont écrits ou en cours de rédaction, par la Commission Européenne, pour décrire les essais de biopersistence et de toxicité à long terme (23^e adaptation au Progrès Technique, Directive 67/548 CEE : JOCE, 13/12/1997).

La considération, surtout à des fins réglementaires, que les essais de biopersistence sont l'alternative aux études de toxicité, en particulier de cancérogénèse, est encore prématurée même si certaines relations existent. Ne correspondant qu'à des expositions courtes et n'explorant qu'un seul paramètre, ils doivent être complétés par des études qui recherchent les effets toxiques induits (y compris non pulmonaires) à moyen et long terme. De plus, il faut s'assurer que la solubilisation in vivo ne provoque pas d'effets dus aux produits ainsi libérés.

Malgré ces réserves, s'ils ne peuvent se substituer aux tests de toxicologie et s'ils sont encore perfectibles, les essais déterminant la biopersistence et la solubilité des fibres sont utiles. Il faut continuer à les développer et à les améliorer car ils permettent de faire évoluer les fabrications vers des produits moins persistants et donc, a priori, moins dangereux.

La réactivité avec le matériel biologique Les composants des fibres dont on suppose qu'ils peuvent réagir avec des systèmes biologiques et générer des dérivés réactionnels doivent être réduits à la concentration minimale nécessaire à la conservation des propriétés à l'origine de l'utilisation du produit.

De façon générale, il ne faut pas s'arrêter à l'idée que les effets des fibres de substitution ne sont que les mêmes que ceux des amiantes. Dans ce sens, étant donné la latence précédant l'expression d'un effet de ces produits sur la santé humaine, les études mécanistiques basées sur des essais biologiques représentent une voie à encourager pour faciliter les actions de prévention.

Claude Lambré