

# LES FIBRES MINERALES

## (Hors Amiante)

H. PEZERAT

E.F.E

16 décembre 1997

Atteintes peau et muqueuses par fibres de gros diamètre posent un vrai problème.

Mais les principales inquiétudes sont sur les risques au niveau du système respiratoire :

Fibroses  
Cancers

Appréciation exacte sur la toxicité des laines est encore discutée, d'où la nécessité pour donner une réponse globale pertinente, de rechercher la cohérence entre les diverses approches

### PARAMETRES EN CAUSE DANS LA TOXICITE DES FIBRES

1/ Paramètre dimensionnel gouvernant la pénétration en milieu pulmonaire

- Diamètre aérodynamique # 3 fois le diamètre réel
- Doit être < à 10 µm d'où, pour le diamètre réel, limite de 3 à 3,5 µm

2/ Paramètres dimensionnels conditionnant la toxicité

"Effet fibre" : Les fibres fines, longues et durables entraînent des mésothéliomes quand elles sont injectées directement dans séreuses ; phénomène dû à la rétention d'un solide unidimensionnel dans un volume bidimensionnel, rétention qui facilite la formation de toxiques ultimes

Dans le poumon l'augmentation de la longueur entraîne : - l'augmentation de l'interface  
- l'augmentation de la réactivité.

A même durabilité composition et poids : la toxicité augmente quand la longueur augmente et le diamètre diminue.

3/ Paramètres chimiques gouvernant l'internalisation des particules :  
peu connus

#### 4/ Paramètres chimiques gouvernant la bio-durabilité :

Toxicité liée à l'interface solide liquide donc à la durabilité du solide.

2 méthodes pour l'apprécier :

- l'une en injection intratrachéale des fibres
- l'autre en modélisation chimique :  
Biodurabilité diminue quand il y a :
  - augmentation du taux d'alcalins, d'alcalino terreux et de bore
  - diminution de l'aluminiumd'où le facteur Ki

$$Ki = \text{Somme oxydes (alc \& alc ter+B)}\% - 2Al_2O_3\%$$

Effet cancérogène des fibres minérales devient peu perceptible quand  $Ki > 40$   
... du moins au stade actuel des recherches

#### 5/ Paramètres chimiques qui gouvernent la formation des toxiques ultimes :

Connaissance encore incomplète

Toxicité liée à l'interface solide-liquide donc à la nature chimique de cette interface, en permanente évolution en milieu biologique (métabolisation).

Les espèces toxiques ultimes sont des Espèces Activées de l'Oxygène (E.A.O.)

Deux cas :

- Les matériaux lixiviables (où l'eau pénètre peu à peu dans le réseau du solide), cas des laines.

A l'interface  $O_2 + Fe^{2+} \rightleftharpoons EAO$

Ainsi parmi les laines "historiques" :

- plus elles sont anciennes
- plus elles contiennent du  $Fe^{2+}$
- plus elles génèrent d'EAO en milieu modèle
- plus elles ont engendré de cancers du poumon

- Second cas : les matériaux insolubles (type fibres céramiques), moins étudiés. Il est probable qu'il y a une phase intermédiaire où du  $Fe^{3+}$  endogène vient se greffer à l'interface dans une coordination permettant le passage aisé en  $Fe^{2+}$

La toxicité d'une fibre est liée non seulement à sa capacité globale à générer des EAO mais également à la cinétique d'apparition des EAO.

Ce paramètre cinétique, encore mal maîtrisé, est à mettre en relation avec les cinétiques d'internalisation dans les différents types de cellules, avec les cinétiques de mitose, avec les cinétiques d'épuration, etc...

En conclusion, l'ensemble des phénomènes est donc très complexe, mais on commence à maîtriser suffisamment certains paramètres pour être à même de faire des propositions constructives en matière de prévention.

Laines minérales :

	roche	verre	laitier
N°s Références	21	10 et 11	22 Man Made Vitreous Fibers (M.M.V.F.)

3 niveaux d'exposition chez le rat en inhalation  
3, 16 et 30 mg/m<sup>3</sup>.

- Dans tous les cas, les auteurs considèrent les résultats en cancer du poumon comme non significatifs.... Pas d'excès de cancer !
- En fibrose score 4 (irréversible) avec laine de roche à partir de 16 mg/m<sup>3</sup>.
- Avant de tirer des conclusions définitives de ces études, il faut remarquer :

1/ Le rat et l'homme ont une sensibilité très différente à ce type de cancérigène :

- \* cancer chez l'homme pour moins de 10 f/ml, par exemple d'amiante
- \* cancer chez le rat pour plus de 1000 f/ml.

Mais on ne peut atteindre des concentrations aussi hautes avec les laines (trop gros diamètre).

Méthodologiquement, les contrôles positifs auraient dû être conduits avec des concentrations en amiante identiques ou plus faibles. Or elles ont été de 40 à 50 fois supérieures à celles des laines !

- 2/ - Diamètre maximum respirable chez l'homme : 3 à 3,5 µm  
- Diamètre maximum respirable chez le rat : 1 µm.

Or la moyenne arithmétique des diamètres de la laine de roche utilisée était de 1,1 µm, et encore plus forte pour l'une des deux laines de verre.

Donc, une partie importante des échantillons n'était pas inhalable.

- 3/ Clairance pulmonaire 40 fois plus efficace chez le rongeur que chez l'homme
- 4/ Le nombre d'animaux par groupe était insuffisant.

La dernière remarque a conduit à rassembler les résultats de groupes différents pour augmenter la puissance statistique ☞ tableau 5 (Roller).

Fibre Type	Dust conc. mg/m <sup>3</sup>	No. of rats	Rats with tumors	Tum. %	p-value	RR
MMVF 11	30 : 16 : 3	361	16	4,4	0.016*	2,56
	30 : 16	239	12	5	0.012*	2,9
MMVF 21	30: 16 : 3	343	15	4,4	0.019*	2,52
	30 : 16	229	10	4,4	0.035*	2,52
11 + 21	30 : 16 : 3	704	31	4,4	0.006**	2,54
	30 : 16	463	22	<u>4,7</u>	<u>0.006**</u>	<u>2,71</u>
Clean air controls		519	9	<u>1,7</u>		<u>1</u>

p-value : one-tailed Fisher's exact test.  
 \* Statistically significant on the 5% level.  
 \*\* Statistically significant on the 1% level.  
 RR : estimate of relative risk

TABLEAU 5

~ this ~

Dernière remarque :

Le contenu en  $Fe^{2+}$  de la laine de roche utilisée était trop faible, d'où une sous-estimation des effets toxiques.

En conclusion des données en inhalation :

- Il faudra recommencer avec des fibres plus fines et des concentrations plus fortes, en faisant varier le facteur Ki et le taux de  $Fe^{2+}$  (le facteur Ki "contrôle" la biosolubilité des laines).
- Il est acquis qu'il y a fibrose avec la laine de roche..., ce qui rend probable l'excès de cancer à dose plus forte.

Les données en injection I.P. :

(intrapleurale et intrapéritonéale)

Méthode très sensible, conduit à une certaine surestimation de la cancérogénicité.

Avantages méthode :

- Permet aisément de comparer les effets
  - en fonction dose,
  - en fonction morphologie,
  - en fonction composition.

Inconvénients ;

- Sont court circuitées \* l'épuration pulmonaire,  
et \* la lixiviation pendant la migration.

Dans le cas des laines résultats suivants pour  $4.10^8$  fibres injectées en I.P. chez le rat :

% tumeurs péritonéales	Temps latence moyen
Roche (21)..... 84%	54 sem
Verre (11) ..... 38%	105 sem
Laitier (22) ..... 5%	(non significatifs)

Plus globalement, échelle suivante en cancérogénicité par fibre :

Plus globalement, échelle suivante en cancérogénicité par fibre :

crocidolite, céramique > laine de roche,  
chrysotile >> laine de verre > laine laitier.

Résultat méthodologiquement correct bien que non extrapolable au risque de cancer du poumon en inhalation, car les cinétiques d'épuration pulmonaire sont différentes.

La méthode a permis à l'équipe allemande de tester de nouvelles compositions ( $K_i > 40$ ) de laines, non actives (moins de 25% des animaux avec des tumeurs pour  $5 \cdot 10^9$  fibres).

### Approches in vitro :

- 1/ Sur des cellules en culture :  
non développées, sauf quelques essais positifs de microfibrilles, avec divers tests.
- 2/ Dans des milieux sans cellules :  
tests en toxicochimie avec dosage des espèces fortement toxiques (EAO très électrophiles, EAO = Espèces Activées de l'Oxygène).

Activité toxique croît dans l'ordre :

**laine laitier < laine de verre < laine de roche**

Au sein des laines de roche historiques, activité croît avec l'âge, corrélation avec le taux de  $Fe^{2+}$ .

### Conclusion générale sur les laines :

- |  |   |
|--|---|
| - Epidémiologie                              | Les 4 approches conduisent à retenir un gradient de toxicité, la laine de roche pouvant, selon le plus probable, être considérée comme un cancérogène faible, c'est-à-dire comme le matériau le plus toxique parmi les 3 laines minérales |
| - Données animales<br>* inhalation<br>* I.P. |   |
| - In vitro (toxicochimie)                    |   |

## PREVENTION

### Information

Actuellement, très insuffisante.

### Etiquetage

Fibres céramiques et laine de roche devraient - de mon point de vue - être étiquetées comme substances cancérogènes de 2ème catégorie ("forte présomption, etc."), avec phrase R49 "Peut causer le cancer par inhalation".

### V.L.E

Au 1/1/97 : 600 f/l céramiques,  
1000 f/l laines.

J'ai proposé au 1/1/98 sur 8 heures :

Céramique	☞	100 f/l
Laine roche	☞	200 f/l
Laines verre laitier	☞	500 f/l

### Limitation d'usages - propositions

- Fibres céramiques :
  - \* Interdiction d'usage dans les articles grand public = amiante avant interdiction
  - \* Interdiction du soufflage en vrac et du flocage
  - \* Strict conseil sur tout emballage :  
"Danger - Peut causer..., etc. A n'utiliser que pour des températures supérieures à 1050°C ou face à des conditions particulières de corrosion".
  
- Laines :
  - \* Utilisations en vrac et pour flocage devraient impliquer équipement respiratoire individuel
  - \* Interdiction de tout flocage sans couche protectrice dure.

Promouvoir de nouveaux matériaux - propositions

- Utilisation de liants et d'inhibiteurs de poussières
- Augmenter les diamètres
- Promouvoir produits collés
- Modification composition chimique des laines pour augmenter la biosolubilité (Augmenter Ki)
  - \* En 1995, 75% de la production allemande avec Ki supérieur à 40
  - \* En France, 0%!
- Promouvoir de nouvelles fibres "céramiques" tenant à plus de 1000°C avec de nouvelles compositions. Recherches nécessaires.

PARAMETRES EN CAUSE DANS LA TOXICITE DES FIBRES

Paramètre dimensionnel gouvernant la pénétration en milieu pulmonaire

Diamètre aérodynamique ≈ 3 fois le diamètre réel

Des fibres < à 10 µm d'où pour le diamètre réel, limite de 3 à 3,5 µm

Paramètres dimensionnels conditionnant la toxicité

Les fibres fines, longues et durables entraînent des mésotéliomes quand elles sont retenues dans les alvéoles, phénomène dû à la rétention d'un solide dans un volume bidimensionnel, rétention qui facilite la formation de radicaux libres.

Une plus grande pérennité de la longueur entraîne : - l'augmentation de l'interface  
- l'augmentation de la réactivité

La toxicité augmente quand la longueur augmente et



**QUE NOUS DISENT LES INDICATEURS ?**

- L'épidémiologie
- L'expérimentation animale
- Les données in vitro : \* tests cellulaires  
\* données toxicochimiques

**Matériaux :**

**1<sup>er</sup> groupe :** matériaux les plus fréquents

les laines      Roche + laitier 252.000 t/an  
Verre            135.000 t/an

les fibres céramique      noms commerciaux  
Kerlane (St Gob.)  
FiberFrax  
Durablanket  
Cerablanket  
Cerafiber  
Zétex

**2<sup>ème</sup> groupe**      Filaments continus  
Fibres de silicate  
de calcium

**3<sup>ème</sup> groupe**      Les microfibrés  
Les argiles fibreuses  
Les fibres cristallines synthétiques ( $Al_2O_3$ , SiC,...)

Reference soit aux données locales, soit aux données nationales en mortalité par cancer du poumon.

Données en S.M.R. =  $\frac{100 \times \text{nb de cas observés}}{\text{nb cas attendus}}$

(Voir tableaux 1 et 2)

## LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### Risque de fibrose :

- Fibres céramiques : 2 enquêtes ↻ incidence accrue des plaques pleurales après 20 ans d'exposition.
  - Laines minérales : Peu d'enquêtes sur exposition longue dans secteur d'utilisation.
- Une étude :** 284 ouvriers, plus de 20 ans d'ancienneté - 0,1 à 0,4 f./ml, secteur d'utilisation,
- 43 cas de fibrose pleurale ou pulmonaire dont :
- \* 26 sans exposition amiante et
  - \* 10 avec faible exposition amiante

### Risque de cancer :

- Fibres céramiques : trop tôt
- Laines minérales : enquêtes européenne et américaine.

### **Enquête européenne (CIRC, déc.95) :**

22 000	ouvriers de fabrication,
13	usines,
7	pays.

**Pas de mésothéliome** attribuable de façon certaine aux fibres de synthèse.

Trois groupes pour étude mortalité par cancer du poumon :

- R.S.W. = laine de roche / laitier,
- G.W. = laine de verre,
- C.F. = filaments continus.

Référence soit aux données locales, soit aux données nationales en mortalité par cancer du poumon.

Données en S.M.R. = 
$$\frac{100 \times \text{nb de cas observés}}{\text{nb cas attendus}}$$

(Voir tableaux 1 et 2)

## ANNEES ECOULEES depuis le 1er EMPLOI

	0 - 9 ans	10 - 19 ans	20 -29 ans	30 ans et +	TOTAL
<b>SMR</b>	102	125	140	149	132
	(73 - 139)	(102 - 152)	(115 - 168)	(120 - 183)	(114 - 147)

avec une valeur de  $p = 0,04$  pour le test de croissance linéaire

TABLEAU 1

~ 4bis ~

## ANNEES ECOULEES depuis le 1er EMPLOI (Tableau 2)

	0 - 9 ans	10 - 19 ans	20 -29 ans	30 ans et +	TOTAL
R.S.W					
SMR (national)	96 (56 - 154)	131 (96 - 173)	141 (107 - 184)	169 (122 - 229)	137 (117 - 160)
SMR (local)	98 (57 - 157)	133 (98 - 177)	142 (107 - 185)	171 (123 - 230)	139 (118 - 162)
G.W					
SMR (national)	79 (42 - 135)	127 (92 - 171)	141 (106 - 185)	136 (100 - 180)	127 (108 - 149)
SMR (local)	71 (38 - 121)	112 (81 - 151)	122 (96 - 160)	120 (88 - 159)	112 (95 - 131)
C.F.					
SMR (national)	217 (99 - 412)	100 (48 - 184)	117 (42 - 254)	0 (0 - 1272)	127 (83 - 188)
SMR (local)	183 (83 - 347)	83 (40 - 152)	98 (36 - 213)	0 (0 - 1272)	107 (69 - 1797)

La valeur de p, dans le test de croissance linéaire en fonction du temps écoulé n'est acceptable que :

- pour la cohorte totale,
- pour le groupe laine de roche.

Même résultat dans l'étude des SMR en fonction de la durée d'emploi, en excluant le groupe de ceux employés durant moins d'un an.

Habitudes tabagiques non prises en compte, mais à priori semblables ou voisines dans les trois groupes.

L'étude de la cohorte américaine donne des résultats voisins avec des SMR croissants dans l'ordre :

filaments continus < laine verre < laine roche,

mais sans relation significative avec la durée de l'exposition et le nombre d'années écoulées depuis le 1er emploi.

Cette absence de relations est probablement à mettre en relation avec les variations dans le temps :

- des effectifs,
- des niveaux d'exposition,
- de la toxicité des fibres,

ce qui fausse toute évaluation des relations dose - effet.

En conclusion des études épidémiologiques, il apparaît un excès - faible mais significatif - de cancer du poumon avec la laine de roche, excès s'affaiblissant à la limite du caractère significatif pour la laine de verre. Il n'y a pas d'excès pour l'exposition aux filaments continus.

A noter que ces résultats concernant l'exposition aux laines de verre ne prennent pas en compte :

- les expositions plus fortes en secteur secondaire,
- l'effet "travailleur en bonne santé",
- la comparaison avec des populations moins exposées aux cancérogènes (instituteurs, agriculteurs, etc.)

En conséquence, on doit considérer que les données épidémiologiques ne permettent pas d'écarter complètement l'hypothèse d'une faible cancérogénicité des laines de verre.

Les enquêtes sont muettes sur les laines de laitier.

**LES DONNEES ANIMALES**

**EXPERIENCES EN inhalation**

Expérience de Genève (RCC) années 90.

**Fibres céramiques :**

- **Fibrose :** hamster ☞ score 4 à 9 mois,  
rat ☞ voir tableau 3.
  
- **Cancer :** hamster ☞ Echantillon RCF1 → 42% de  
rat ☞ mésothéliome en inhalation,  
exposition 30 mg/m<sup>3</sup> ≈ 225 f.:ml  
(voir tableau 4)

Etude multidoses donne en histologie un minimum de fibrose, irréversible à 3 mg/m<sup>3</sup>

**Conclusions** : alarmantes... bien que donne moins de poussière que l'amiante

TEMPS	EXPOSITION à L'AIR	RCF (30 mg/m <sup>3</sup> )				CHRY-SOT-ILE 10mg/m <sup>3</sup>
		RCF1	RCF2	RCF3	RCF4	
3 mois	1,3	3,3	2,0	2,3	1,0	4,0
6 mois	1	4,0	3,0	4,0	2,7	4,0
12 mois	1	4,0	4,0	4,2	4,0	4,0
24 mois	1	4,0	4,0	4,3	3,8	4,0
Terminal	1	4,3	4,2	4,6	4,3	4,0

TABLEAU 3

Score en fibrose (échelle de Wagner) chez les rats

	<b>Nombre d'ANI- MAUX</b>	<b>ADENO- MES</b>	<b>CARCI- NOMES</b>	<b>Total tumeurs pulmonaires</b>	<b>MESOTHE- LIOMES</b>
Air	130	2 (1,5)	0	2 (1,5)	0
Chrysotile	67	7 (10,1)	6 (8,7)	13 (18,5)	0
RCF1	123	8 (6,5)	8 (6,5)	16 (13,0)	2 (1,6)
RCF2	121	4 (3,3)	5 (4,1)	9 (7,7)	3 (2,4)
RCF3	121	10 (8,8)	9 (7,4)	19 (15,7)	2 (1,6)
RCF4	118	2 (1,7)	2 (1,7)	4 (3,4)	1 (0,8)

**TABLEAU 4**

Sommaire des données sur les tumeurs chez  
les rats exposés aux fibres céramiques  
Entre parenthèses le pourcentage de cas