

# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure  
des niveaux d'exposition sur le lieu de travail  
pour les fibres céramiques réfractaires [N° CAS : 142844-00-6]

- Avis de l'Afsset
- Rapport d'expertise collective



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 7/08//2009

## **AVIS**

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail**

**Relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition  
à des agents chimiques en milieu professionnel**

Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure  
des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour  
les fibres céramiques réfractaires

---

*L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter. Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1336-1 du Code de la santé publique).*

---

#### **Présentation de la question posée**

Dans ce cadre, l'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour les fibres céramiques réfractaires.

#### **Contexte**

La direction générale du travail souhaitait notamment un regard critique du Comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » de l'Afsset sur un rapport qui avait été rédigé en 2005 par un des deux groupes d'experts qu'elle avait mis en place. Ce rapport recommandait une VLEP-8h à 0,03 fibres.cm<sup>-3</sup> afin de prévenir la formation de plaques pleurales en se basant sur les résultats d'une étude de cohorte américaine (Lockey et al., 1996).

## Organisation de l'expertise

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté sept rapporteurs (trois experts du CES et des agents de l'Afsset) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Les rapports produits ont fait l'objet de discussions en séances plénières (à l'occasion de 6 reprises pour la partie relative aux effets sanitaires et de 2 pour la partie relative aux méthodes de mesure entre décembre 2007 et février 2009) et tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Cet avis se base pour les aspects scientifiques sur le rapport final issu de cette expertise collective (Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » d'avril 2009, portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les fibres céramiques réfractaires [N° CAS : 142844-00-6]) qui a été adopté par le comité d'experts spécialisé lors de séance du 2 avril 2009.

## Avis et recommandations de l'Afsset

### 1- Eléments de proposition pour fixer une VLEP

L'avis s'appuie sur les éléments d'analyse suivants :

- les conclusions du rapport d'expertise collective de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » ;
- en l'état actuel des données disponibles et au regard de la cancérogénicité avérée chez l'animal, la toxicité des fibres céramiques réfractaires semble s'exercer selon un mécanisme d'action sans seuil chez l'homme ;
- le fait qu'aucun seuil d'effet sanitaire chez l'homme ne semble pouvoir être déterminé pour les fibres céramiques réfractaires et que les données disponibles sur la cancérogénicité de ces fibres sont jugées suffisantes pour dériver une relation dose-effet aux faibles doses et leur corrélent un excès de risque unitaire.

Après analyse de l'ensemble des calculs d'excès de risque sanitaire disponibles dans la littérature et en reprenant des scénarii d'expositions professionnelles, le modèle linéaire proposé par Maxim et al de 2003 a été retenu car :

- il utilise la méthodologie de l'US-EPA, méthodologie également retenue par l'Afsset pour la construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances dites sans seuil d'effet et qui passe par le calcul d'une Benchmark Dose ;
- il procède à un ajustement allométrique<sup>1</sup> sur la surface pulmonaire, ajustement jugé plus adapté au regard du mécanisme d'action local des fibres céramiques réfractaires.

Afin de permettre la fixation d'une VLEP par le gestionnaire de risque, l'Afsset recommande de s'appuyer sur une évaluation des risques individuels additionnels de cancers du poumon (effet critique retenu).

<sup>1</sup> Ajustement de paramètres physiologiques d'une espèce à une autre pour en déduire des données pharmacocinétique

L'application du modèle retenu conduit ainsi aux estimations suivantes : un excès de risque de cancer pulmonaire individuel à 70 ans consécutif à une exposition continue durant 40 années de :

- $10^{-4}$  pour une concentration d'exposition de 0,02 fibres/cm<sup>3</sup> ;
- $10^{-5}$  pour une concentration d'exposition de 0,002 fibres/cm<sup>3</sup> ;
- $10^{-6}$  pour une concentration d'exposition de 0,0002 fibres/cm<sup>3</sup> ;

Les excès de risques de cancer pulmonaire individuels ont été calculés en prenant comme hypothèse une exposition aux fibres céramiques réfractaires de 8 heures par jour, 5 jours par semaine, 50 semaines par an sur une période de 40 ans.

## **2- Eléments de proposition pour fixer une méthode de mesure des expositions**

En ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesure des expositions, aucune des méthodes disponibles actuellement ne convient parfaitement pour mesurer les niveaux d'exposition professionnelle pour une comparaison à des valeurs limites.

En effet, la méthode utilisant la microscopie optique à contraste de phase (MOCP) ne peut convenir que dans la mesure où la nature des fibres a pu être caractérisée au préalable.

Des développements et améliorations des méthodes existantes devraient pouvoir être apportés :

- pour la méthode utilisant la microscopie optique à lumière polarisée (MOLP) afin de s'affranchir du risque de perte de fibres et de modifications de leur répartition granulométrique lors de la phase de préparation ;
- pour la méthode utilisant la microscopie électronique à balayage analytique (MEBA) par une mise au point de la durée et du débit de prélèvement afin qu'ils soient compatibles avec les contraintes liées aux prélèvements individuels en vue de leur validation selon les critères des normes applicables pour l'évaluation des expositions sur les lieux de travail.

Dans la mesure où il n'a pas été mis en évidence d'aspects quantitatifs sur une toxicité aiguë liée aux fibres céramiques réfractaires, la fixation d'une VLCT n'est pas recommandée

En l'absence de données de pénétration par voie cutanée pour les fibres céramiques réfractaires, l'attribution d'une mention « Peau » n'est pas retenue.

## **3- Eléments d'information complémentaires**

A l'issue de cette expertise, l'Afsset estime utile de rappeler les éléments suivants :

- la prévalence de l'exposition professionnelle vie entière aux FCR<sup>2</sup> estimée entre 1 et 2% ;
- les situations de travail identifiées comme les plus exposantes aux FCR<sup>2</sup> (installation, finition, transformation et surtout retrait) dont les durées d'exposition sont bien inférieures au scénario envisagé dans l'évaluation de risque citée plus haut ;
- la valeur de la VLEP-8h (0,1f/ml), entrée en vigueur au 30 juin 2009, correspond en retenant le scénario maximaliste du modèle ci-dessus (40 années d'exposition 8h/j, 5j/sem et 50 sem/an pendant 40 ans) à un excès de risque de cancer de poumon à 70 ans de  $5.10^{-4}$  (indiquant la probabilité de survenue de 5 cas additionnels de cancers de poumon pour 10 000 travailleurs exposés pendant 40 ans à une concentration de fibres céramiques réfractaires de 0,1 fibre par millilitre).

<sup>2</sup> Cf le rapport d'expertise Afsset janvier 2007 relatif à l'évaluation de l'exposition de la population générale et des travailleurs aux fibres céramiques réfractaires et aux fibres de verre à usage spécial

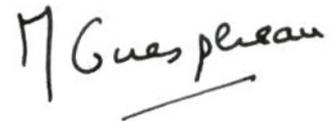
#### **4- Conclusion**

En tenant compte de l'état actuel des connaissances et des éléments issus de cette expertise collective, l'Afsset recommande de prendre en compte les éléments suivants:

- la valeur de la VLEP sur 8h des FCR fixée actuellement en France à 0,1 f/cm<sup>3</sup> est la plus basse en Europe. Elle constitue une avancée importante de réduction de risque d'exposition à ce cancérigène possible pour l'homme (classement 2B par le CIRC). Cependant elle ne peut être considérée que comme une étape et doit s'accompagner d'un effort massif de substitution ;
- l'Afsset considère que le principe ALARA<sup>3</sup> (aussi bas que techniquement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;
- une amélioration des techniques de métrologie actuellement utilisées est nécessaire pour mieux caractériser les FCR. L'Afsset recommande d'adapter les méthodes MOLP ou MEBA pour une application en milieu professionnel ;
- la substitution des substances cancérigènes par des substances ou des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique. Pour les FCR plusieurs procédés de substitution sont actuellement disponibles, les industriels sont fortement encouragés à les mettre en œuvre ;
- dans la mesure où les données disponibles ne justifient pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé<sup>4</sup> de ne pas dépasser la concentration correspondante à 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes durées d'exposition.

Fait en quatre exemplaires,

**Le Directeur général**



Martin GUESPEREAU

<sup>3</sup> As Low As Reasonably Achievable

<sup>4</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

---

**Expertise en vue de la fixation de valeurs limites  
d'exposition à des agents chimiques en milieu  
professionnel**

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des  
niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour  
les fibres céramiques réfractaires [N° CAS : 142844-00-6]**

---

**RAPPORT  
d'expertise collective**

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en  
milieu professionnel »**

**Avril 2009**

## Mots clés

---

VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeur référence, fibres céramiques réfractaires

---

**ADOPTION DU RAPPORT D'EXPERTISE PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES**

---

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 2 avril 2009 :

**Président**

M. François Paquet

**Membres**

M. BINET Stéphane ;  
Mme BISSON Michèle  
Mme DIERS Brigitte ;  
Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;  
M. FALCY Michel ;  
Mme FALSON Françoise ;  
M. FASTIER Antony ;  
Mr HAGUENOER Jean-Marie  
Mr HERVE-BAZIN Benoît  
Mme IWATSUBO Yuriko ;  
Mme Kerdine-Roemer Saadia ;  
M. LECARPENTIER Christian ;  
Mme MACE Tatiana  
Mme MATRAT Mireille ;  
Mme NISSE Catherine  
Mme PILLIERE Florence  
Mme RAMBOURG Marie-Odile  
M. SANDINO Jean-Paul ;  
M. SLOIM Michel  
M. SOYEZ Alain  
Mme STOKLOV Muriel ;  
Mme TELLE-LAMBERTON Maelys  
M. VIAU Claude ;  
M. VINCENT Raymond.

---

**PARTICIPATION AFSSET**

---

**Coordination scientifique**

Mme Dominique Brunet - référente scientifique du CES - Afsset

Mme Mounia El Yamani - secrétaire scientifique du CES - Afsset

**Contribution scientifique**

M. Hugues Modelon – Chef de projets scientifiques au département Expertises en Santé Environnement Travail – Afsset

Mme Mounia El Yamani – Chef de projets scientifiques au département Expertises en Santé Environnement Travail – Afsset

Mme Anne Thuret – Chargée de projets scientifiques au département Expertises en Santé Environnement Travail – Afsset

Mme Amandine Paillat – Chef de projets scientifiques au département Expertises en Santé Environnement Travail – Afsset

**Secrétariat administratif**

Mme Véronique Quesnel – Assistante au département Expertises en Santé Environnement Travail – Afsset

## SOMMAIRE

<b>Préambule</b> .....	<b>7</b>
<b>Expertise collective : synthèse et conclusions</b> .....	<b>9</b>
Présentation de la question posée.....	9
Contexte.....	9
Organisation de l'expertise.....	9
Description de la méthode.....	10
Conclusions de l'expertise collective .....	11
<b>Abréviations</b> .....	<b>13</b>
<b>Glossaire</b> .....	<b>15</b>
<b>Partie A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé</b> .....	<b>16</b>
<b>1. Informations générales</b> .....	<b>17</b>
1.1. Identification.....	17
1.2. Composition chimique.....	18
1.3. Propriétés physico-chimiques.....	19
1.4. Classifications et tableaux professionnels.....	20
<b>2. VLEP existantes</b> .....	<b>20</b>
2.1. VLEP européennes.....	20
2.2. VLEP américaines .....	21
<b>3. Résumé critique de la synthèse du SCOEL</b> .....	<b>21</b>
<b>4. Toxicocinétique - Métabolisme</b> .....	<b>22</b>
<b>5. Toxicité générale</b> .....	<b>23</b>
5.1. Toxicité chez l'homme.....	24
5.2. Toxicité chez l'animal .....	26
5.3. Cohérence homme – animal et mécanisme d'action .....	29
<b>6. Construction des VLEP</b> .....	<b>30</b>
6.1. Les calculs d'excès de risques sanitaires sur les FCR.....	30
6.2. Discussion des calculs d'excès de risque.....	36
6.3. Conclusion sur les excès de risque sanitaire .....	36
6.4. Valeur limite court terme .....	37

6.5. Mention peau .....	37
7. Conclusions.....	37
8. Bibliographie .....	39
9. Annexes de la partie A.....	46
<b>PARTIE B - Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.....</b>	<b>52</b>
1. Présentation et discussion des méthodes de mesure (prélèvement/analyse) .....	53
1.1. Méthode 1 : Microscopie optique à contraste de phase .....	55
1.2. Méthode 2 : Microscopie électronique à transmission analytique – méthode indirecte.....	55
1.3. Méthode 3 : Microscopie électronique à transmission analytique – méthode directe.....	56
1.4. Méthode 4 : Microscopie électronique à balayage analytique .....	56
1.5. Méthode 5 : Microscopie optique à lumière polarisée.....	57
1.6. Comparaison des méthodes .....	57
2. Conclusions et recommandations du groupe.....	59
3. Bibliographie .....	59
4. Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement/analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle .....	61
<b>ANNEXES.....</b>	<b>63</b>
Annexe 1 : Suivi des mises à jour du rapport.....	64
Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine .....	65

## Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil supérieur de prévention des risques professionnels (CSPRP) et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture (CNSHTA). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Deux types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

Ces deux types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en  $\text{mg}/\text{m}^3$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en  $\text{f}/\text{cm}^3$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

## Expertise collective : synthèse et conclusions

# EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

### Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour  
les fibres céramiques réfractaires [N° CAS : 142844-00-6]

---

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

---

## Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour les fibres céramiques réfractaires.

## Contexte

La direction générale du travail souhaitait notamment un regard critique du Comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » de l'Afsset sur un rapport qui avait été rédigé en 2005 par un des deux groupes d'experts qu'elle avait mis en place. Ce rapport recommandait une VLEP-8h à 0,03 fibres.cm<sup>-3</sup> afin de prévenir la formation de plaques pleurales en se basant sur les résultats d'une étude de cohorte américaine (Lockey et al., 1996).

## Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté sept rapporteurs (trois experts du CES et des agents de l'Afsset) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en

expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

## Description de la méthode

### 1- pour l'évaluation des effets sur la santé :

Le rapport de synthèse s'appuie aussi bien sur des articles d'origine décrivant les effets de ces fibres que sur des évaluations faites par des organismes internationaux : évaluation de 2006 du NIOSH, évaluation de 2001 du CIRC (Baan and Grosse, 2004;CIRC, 2002) ainsi que sur le rapport d'expertise collective de l'Afsset d'avril 2007 relatif aux fibres minérales artificielles siliceuses - *Fibres céramiques réfractaires, fibres de verre à usage spécial - Evaluation de l'exposition de la population générale et des travailleurs.*

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires des fibres céramiques réfractaires est issu du travail de plusieurs rapporteurs désignés en fonction des compétences requises pour instruire un dossier de substance cancérigène sans seuil d'effets selon la méthodologie du CES. Les rapporteurs ont réévalué les articles sources cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES leur en a fait la demande. Le choix d'un modèle d'évaluation de risque aussi bien que de l'ensemble d'études épidémiologiques ont fait l'objet d'une lecture attentive par plusieurs membres du CES qui ont présenté en session plénière à l'ensemble du CES leur interprétation et lecture critique à plusieurs reprises.

### 2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Le recensement des différentes méthodes et protocoles de mesure des niveaux d'exposition aux fibres sur les lieux de travail a été fait à partir des rapports d'expertise collective de l'Afsset

- de 2007 relatif aux fibres minérales artificielles siliceuses - *Fibres céramiques réfractaires, fibres de verre à usage spécial – Evaluation de l'exposition de la population générale et des travailleurs*
- et de 2009 relatif aux fibres courtes et fibres fines d'amiante - *Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante Réévaluation des données toxicologiques, métrologiques et épidémiologiques dans l'optique d'une évaluation des risques sanitaires en population générale et professionnelle*

car ils présentent les méthodes de mesure existantes pour les fibres.

L'éventuelle application de ces méthodes pour la mesure de l'exposition professionnelle aux fibres céramiques réfractaires pour une comparaison à des valeurs limites d'exposition professionnelle a été confiée à deux rapporteurs. Ceux-ci ont par ailleurs pu discuter avec le groupe de travail de l'Afsset mis en place pour l'expertise relative aux fibres courtes et fines d'amiante, pour le choix de l'ensemble des méthodes de comptage et d'identification des fibres existantes. La présentation de ces travaux a fait l'objet de discussions avec les autres experts du CES à plusieurs reprises.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé des fibres céramiques réfractaires lors de sa séance du 5 février 2009 ;
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition aux fibres céramiques réfractaires sur le lieu de travail lors de la séance du 5 février 2009.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 2 avril 2009.

## Conclusions de l'expertise collective

Dans la mesure où, en l'état actuel des données disponibles, aucun seuil d'effet sanitaire ne semble pouvoir être mis en évidence, notamment au regard de la cancérogénicité avérée des fibres céramiques réfractaires chez l'animal, le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » considère que la toxicité de ces fibres s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil.

Le cancer du poumon est l'effet critique retenu par le CES pour les fibres céramiques réfractaires.

Dans ces conditions et dans la mesure où le CES estime que les données disponibles sur la cancérogénicité sont suffisantes pour dériver une relation dose-effet aux faibles doses et leur corréler un excès de risque unitaire, le CES fait le choix de ne pas recommander de valeurs limites d'exposition professionnelle aux fibres céramiques réfractaires mais d'évaluer les risques individuels additionnels de cancers du poumon. Ces risques ont été calculés pour une exposition aux fibres céramiques réfractaires de 8 heures par jour, 5 jours par semaine, 50 semaines par an sur une période de 40 ans.

Après analyse de l'ensemble des calculs d'excès de risque sanitaire disponibles dans la littérature et en reprenant des scénarii d'expositions professionnelles, le CES a choisi de retenir le modèle linéaire proposé par Maxim et al de 2003 car :

- il utilise la méthodologie de l'US-EPA, méthodologie également retenue par l'Afsset pour la construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances dites sans seuil d'effet et qui passe par le calcul d'une Benchmark Dose ;
- il procède à un ajustement allométrique<sup>1</sup> sur la surface pulmonaire, ajustement jugé plus adapté au regard du mécanisme d'action local des fibres céramiques réfractaires ;

L'application de ce modèle conduit ainsi aux estimations suivantes : un excès de risque de cancer pulmonaire individuel à 70 ans consécutif à une exposition durant 40 années de :

- $10^{-4}$  pour une concentration d'exposition de 0,02 fibres/cm<sup>3</sup> ;
- $10^{-5}$  pour une concentration d'exposition de 0,002 fibres/cm<sup>3</sup> ;
- $10^{-6}$  pour une concentration d'exposition de 0,0002 fibres/cm<sup>3</sup> ;

Le CES tient à préciser que le risque associé à la VLEP-8h actuelle de 0,1 fibres/cm<sup>3</sup> est de  $5.10^{-4}$  selon la modélisation retenue.

Dans la mesure où il n'a pas été mis en évidence d'aspects quantitatifs sur une toxicité aiguë liée aux fibres céramiques réfractaires, la fixation d'une VLCT n'est pas recommandée.

En l'absence de données de pénétration par voie cutanée pour les fibres céramiques réfractaires, l'attribution d'une mention « Peau » n'est pas retenue.

---

<sup>1</sup> Ajustement de paramètres physiologiques d'une espèce à une autre pour en déduire des données pharmacocinétique

Enfin le CES tient à rappeler :

- que le principe ALARA<sup>2</sup> (aussi bas que techniquement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;
- que, dans la mesure où les données disponibles ne permettent pas ou ne justifient pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé de ne pas dépasser la concentration correspondante à 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min<sup>3</sup> afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes durées d'exposition.

En ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesure des expositions, aucune des méthodes disponibles actuellement ne convient parfaitement pour mesurer les niveaux d'exposition professionnelle pour une comparaison à des valeurs limites.

En effet, la méthode MOCP ne peut convenir que dans la mesure où la nature des fibres a pu être caractérisée au préalable.

Des développements et améliorations des méthodes existantes devraient pouvoir être apportés :

- pour la méthode MOLP afin de s'affranchir du risque de perte de fibres et de modifications de leur répartition granulométrique lors de la phase de préparation ;
- pour la méthode MEBA par une mise au point de la durée et du débit de prélèvement afin qu'ils soient compatibles avec les contraintes liées aux prélèvements individuels en vue de leur validation selon les critères des normes applicables pour l'évaluation des expositions sur les lieux de travail ;

Maisons-Alfort, le 02/04/09

Au nom des experts du CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel »

François Paquet, président du CES

---

<sup>2</sup> As Low As Reasonably Achievable

<sup>3</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

## Abréviations

ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists

ADN : acide désoxyribonucléique

AFNOR : association française de normalisation

BMD : benchmark dose

BMDL : limite inférieure de l'intervalle de confiance généralement à 95% de la BMD

BMR : benchmark response : il s'agit du niveau de réponse associé à la benchmark dose

CES : comité d'experts spécialisés

CPG : chromatographie en phase gazeuse

CSLEP : comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CE : commission européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CV : coefficient de variation

DECOS : dutch expert committtee on occupational safety

DFG : deutsche forschung gemeinschaft (Allemagne)

DMF : diméthylformamide

EINECS : european inventory of existing commercial substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : european list of notified substances (liste européenne des substances notifiées)

EQRS : évaluation quantitative des risques sanitaires

ERU : excès de risque unitaire

FCR : fibres céramiques réfractaires

FEV1 : volume expiratoire forcé dans la première seconde

FMA : fibres minérales artificielles

FVS : fibres vitreuses synthétiques

GC/FID : chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme

GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HSE : health and safety executive (Grande-Bretagne)

IC: Intervalle de confiance

IDLH : immediately dangerous to life or health (valeurs définies par le NIOSH)

INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale  
INSHT : instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo (Espagne)  
LOAEL : lowest observed adverse effect level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé  
LOD : limit of detection (limite de détection)  
LOQ : limit of quantification (limite de quantification)  
MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)  
MDHS : methods for the determination of hazardous substances (méthodes définies par le HSE)  
MEK : méthyléthylcétone  
MIBK : méthylisobutyle cétone  
MOCP : microscopie optique à contraste de phase  
NIOSH : National institut for occupational safety and health (USA)  
NOAEL : No observed adverse effect; dose maximale sans effet néfaste observé  
NOEC : No observed effect concentration, concentration sans effet observé  
NR : non renseigné  
OMS : organisation mondiale de la santé (ou WHO en anglais)  
OSHA : occupational safety and health administration (USA)  
PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic  
PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA)  
PM : poids moléculaire  
ppm : parties par millions  
RCC : research and consulting company  
RCFC : refractory ceramic fibres coalition  
REL : Recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)  
RR : Risque relatif  
SCOEL : scientific committee for occupational exposure limits (ou CSLEP en français)  
STEL : short term exposure limit (limite d'exposition court terme)  
TSH: Thyroid Stimulating Hormone (hormone thyroïdienne)  
TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)  
US-EPA : united-states environmental protection agency  
VLCT : valeur limite court terme  
VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle  
VME : valeur moyenne d'exposition  
VTR : valeur toxicologique de référence

## Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé à priori (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VME 8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

## **Partie A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé**

# 1. Informations générales

## 1.1. Identification

Les fibres céramiques réfractaires décrit une famille de fibres de silicates d'aluminium de nature et d'utilisation variées (Catani et al., 2003). Elles appartiennent à la famille des fibres vitreuses synthétiques (FVS ou « Synthetic vitreous fibers »-SVF- ou « Man-made vitreous fiber » –MMVF). Elles se différencient des autres FVS par leurs caractéristiques à la résistance thermique (entre 1000 et 1450°C).

En 1988, l'OMS a classé les FMA en 4 catégories en s'appuyant sur le procédé de fabrication et les dimensions.

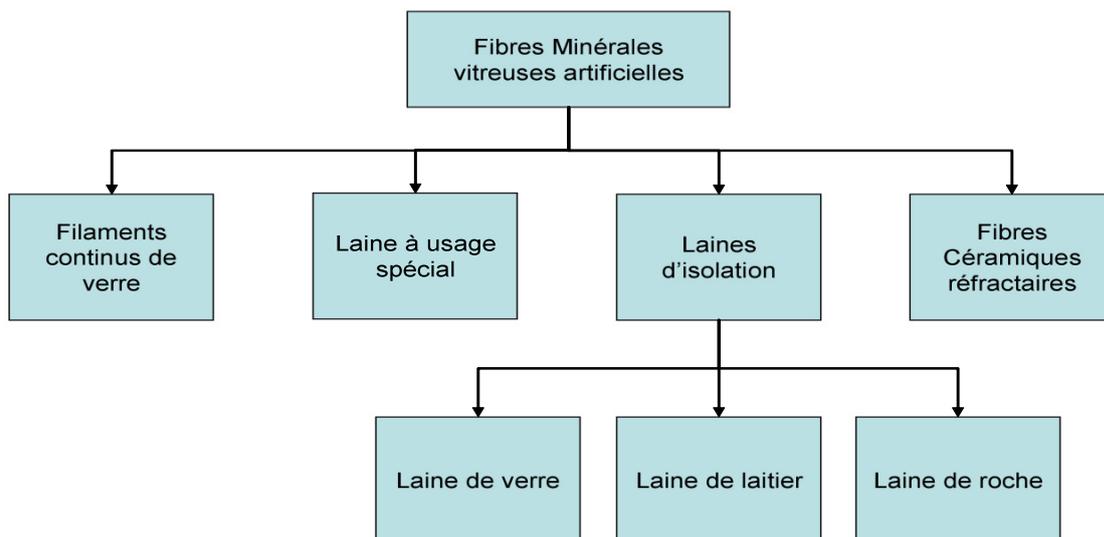


Figure n°1 : typologie des FMA par l'OMS (WHO, 1998 ; INRS, 1997)

Le numéro d'enregistrement du service des résumés des produits chimiques (CAS) pour les FCR est le 142844-00-6. La définition CAS décrit ces fibres comme « des fibres artificielles amorphes produites à partir du mélange, par centrifugation ou soufflage de kaolin calciné ou d'une combinaison d'alumine et de silice. Des oxydes tels que la zircone, l'oxyde ferrique, l'oxyde de magnésium, l'oxyde de calcium ou des alcalins peuvent être ajoutés. Les pourcentages pondéraux estimés correspondent à :

- Alumine : 20 – 80 %
- Silice : 20 – 80 %
- Autres oxydes en quantité moindre »

Les FCR répondent également à une classe définie par la directive Européenne n°97/69/CE du 5 décembre 1997, publiée au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) L-343 du 13 décembre 1997, transposée par arrêté du 28 août 1998 comme des « Fibres (de silicates) vitreuses artificielles à orientation aléatoire et dont le pourcentage pondéral d'oxydes alcalins et d'oxydes alcalino-terreux ([Na2O] + [K2O] + [CaO] + [MgO] + [BaO]) est inférieur à 18 % ».

## 1.2. Composition chimique

Les informations de ce chapitre sont issues du rapport d'expertise collective de l'Afsset sur les FCR (Afsset, 2007) ; une description plus précise de la composition chimique en fonction de leurs modes de productions y est donnée.

Les FCR sont produites par la fusion d'une combinaison d'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) et de silice ( $\text{SiO}_2$ ) dans des proportions à peu près équivalentes ou par fusion d'un mélange d'argile de kaolinite. Elles contiennent entre 47-54 % de silice et 35-51 % d'alumine. D'autres oxydes, comme le dioxyde de zirconium ou zircon (ZrO<sub>2</sub>) (0-17 %), le trioxyde de Bore (B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), le dioxyde de Titane (TiO<sub>2</sub>) ou le trioxyde de Chrome (Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) sont parfois ajoutés afin de modifier les caractéristiques physiques des FCR produites.

La composition primaire des FCR a peu évolué depuis leur formulation initiale de 1940 ; cependant l'augmentation du contenu d'alumine et l'addition de zircon ou d'autres constituants a permis d'accroître la tolérance de ces fibres aux températures les plus élevées (CIRC, 2002).

Ainsi, selon la composition en matières premières du mélange, il existe trois classes majeures de FCR :

- les fibres à base de kaolin (silicate d'aluminium hydraté), pour lesquelles l'argile est obtenu par exploitation minière (à titre indicatif, la fibre expérimentale RCF1 présente la même composition mais se définit comme une fibre traitée extrêmement fine et longue afin d'être inhalable lors des tests sur animaux. Cette fibre n'est pas mise sur le marché) ;
- les fibres à base de silice et d'alumine avec ajout de zircon (à titre indicatif, la fibre expérimentale RCF2 présente la même composition mais se définit comme une fibre traitée extrêmement fine et longue afin d'être inhalable lors des tests sur animaux. Cette fibre n'est pas mise sur le marché) ;
- les fibres à base de silice et d'alumine de haute pureté (à titre indicatif, la fibre expérimentale RCF3 présente la même composition mais se définit comme une fibre traitée extrêmement fine et longue afin d'être inhalable lors des tests sur animaux. Cette fibre n'est pas mise sur le marché).

Le tableau 1 présente les compositions chimiques des FCR présentes sur le marché ainsi que la composition d'une fibre partiellement dévitrifiée vieillie à la chaleur de manière accélérée (à titre indicatif, la fibre expérimentale RCF 4 correspond à une fibre RCF 1 partiellement dévitrifiée contenant 27 % de cristobalite).

**Tableau 1 : composition chimique des FCR (NIOSH, 2006)**

Composition chimique d'une FCR typique en pourcentage d'oxydes				
Type de FCR				
Composant	Kaolin (alumino-silicate)	Zircon (alumino-silicate)	Haute pureté (alumino-silicate)	Fibre de vieillissement caractérisée par la dévitrification
Dioxyde de silicium SiO <sub>2</sub>	47,7	50	50,8	47,7
Alumine Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	48	35	48,5	48
Oxyde de potassium K <sub>2</sub> O	0,16	<0,01	<0,01	0,16
Oxyde de sodium Na <sub>2</sub> O	0,54	<0,3	0,19	0,54
Oxyde de magnésium MgO	0,98	0,01	<0,01	0,08
Oxyde de calcium CaO	0,07	0,05	0,04	0,07
Dioxyde de titane TiO <sub>2</sub>	2,05	0,04	0,02	2,05

Dioxyde de zirconium $ZrO_2$	0,11	15	0,23	0,11
Oxyde ferrique $Fe_2O_3$	0,97	<0,05	0,16	0,97

### 1.3. Propriétés physico-chimiques

Comme pour la composition chimique, les informations de ce chapitre sont issues de l'expertise collective de l'Afsset (Afsset, 2007), des éléments complémentaires sur ces propriétés y étant traitées.

Les FCR se différencient des autres isolants haute température essentiellement par leurs caractéristiques thermiques, notamment leur résistance aux températures extrêmement élevées (entre 1 000 et 1 450 °C), leur faible conductivité et leur faible capacité calorifique (Maxim et al., 1998). De même, les FCR se différencient des autres matériaux réfractaires par le fait qu'elles sont synthétiques, inorganiques, non métalliques et vitreuses (amorphes plutôt que cristallines). Par ailleurs, elles se présentent sous forme de laine (et non pas sous forme de filament continu) et sont à base d'oxydes (plutôt que de fluorures ou de carbures par exemple).

Les FCR, constituées d'un agrégat de fibres sans orientations particulières, ont un aspect blanc cotonneux. Les procédés de fabrication conduisent à des fibres présentant une gamme variée de longueurs (quelques micromètres à plusieurs centimètres) avec parfois des étranglements. Des particules non fibreuses sont inévitablement produites lors de la fabrication des FCR. Le CIRC estime que, lors de la production, la teneur en particules non fibreuses est comprise, approximativement, entre 20 et 50 % du poids (CIRC, 2002). Les FCR contiennent le moins possible d'alcalins et alcalino-terreux, considérés comme des impuretés pour ces types de fibres.

La longueur des fibres, leur diamètre et la densité, contrôlés à différents degrés par le processus de production et la composition chimique, affectent les propriétés physiques des FCR comme la conductivité thermique (CIRC, 2002). Le tableau 2 rappelle les principales caractéristiques physico-chimiques de ces fibres.

**Tableau 2: caractéristiques physiques des FCR (Afsset, 2007)**

Caractéristique	Valeur
Point de fusion	1740-1800°C (2 600 °C pour la zircone)
Densité	2,6-2,7 g/cm <sup>3</sup>
Module d'élasticité (CPa)	70-110
Indice de réfraction	1,55 - 1,57
Particules non fibreuses ( <i>shots</i> )	40-60 % du poids
Diamètre moyen	1,2 – 3 µm
Longueur moyenne	2 – 254 µm

Dans la catégorie des FMA, les FCR sont parmi les fibres les moins solubles dans le milieu biologique, elles sont dites biopersistantes (INSERM, 1999). Sous l'action de la chaleur à des

températures supérieures à 1 000°C, les FCR recristallisent et forment de la cristobalite (silice cristalline) et de la mullite. Cette dévitrification est d'autant plus importante que la température est élevée (Catani et al., 2003).

Le tableau 3 présente les divergences entre les propriétés physico-chimiques des FCR et celles de l'amiante chrysotile et des amphiboles.

**Tableau 3: Comparaison des FCR avec l'amiante chrysotile et les amphiboles (Afsset, 2007)**

Propriétés	FCR	Amiante chrysotile	Amiante amphiboles
Diamètre moyen des fibres	1-3 µm	0,1-1µm	0,1-1µm
Longueur des fibres	Quelques microns à quelques centimètres	Quelques microns à quelques centimètres	Quelques microns à quelques centimètres
Diamètre des fibrilles	Pas de fibrilles	0,02 µm	0,08 à 1 µm
Type des cassures	Transversales	Longitudinales en fibrilles de diamètre inférieur	Longitudinales en fibrilles de diamètre inférieur
Résistance à la température °C	1 260 1450 si zircon	550	700 - 800
Masse volumique (g/cm <sup>3</sup> )	2,6-2,7	2,5	3,2
Conductivité thermique	faible	faible	faible
Chaleur spécifique	faible	faible	faible
Résistance chimique	Aux acides	Aux bases	Aux acides
Résistance aux chocs thermiques	bonne	bonne	bonne
Résilience et flexibilité	bonne	bonne	bonne

## 1.4. Classifications et tableaux de maladies professionnelles

Les FCR sont classés 2B par le CIRC (preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'animal et preuves inadéquates chez l'homme) (CIRC, 2002).

De plus, elles sont classées comme cancérigènes de catégories 2 (C2) par la Commission Européenne depuis 1997.

La nuisance FCR n'est pas mentionnée dans les tableaux de maladies professionnelles.

## 2. VLEP existantes

### 2.1. VLEP européennes

#### France

Source / date	Décret 2007-1539 du 26/10/07	
Contraignant / indicatif	Contraignant	
VME – 8h	fibres/cm <sup>3</sup>	0,1
VLCT – 15 min	fibres/cm <sup>3</sup>	
	ppm	
Mention peau		

Le décret n°2007-1539 du 26 octobre 2007 fixe une VLEP réglementaire contraignante pour les FCR et retient un niveau identique à celui de l'amiante, c'est-à-dire à 0,1 f/ml. Le décret prévoit une période transitoire permettant aux entreprises concernées de s'adapter progressivement à cette nouvelle obligation réglementaire. Ainsi, jusqu'au 30 juin 2009, la VLEP applicable aux FCR est de 0,5 f/ml.

La Direction Générale du Travail (DGT) a demandé au CES VLEP d'expertiser un rapport rédigé en 2005 par un groupe de travail de la DRT pour élaborer une proposition de VLEP 8h. Il y est proposé une VLEP-8h à 0,03 fibres/cm<sup>3</sup> en prenant en compte les niveaux d'expositions associés à des plaques pleurales dans la cohorte américaine (Lockey et al., 1996) ; cependant, le CES VLEP a décidé de ne pas retenir cette proposition, et ceci pour plusieurs raisons :

- l'évaluation des expositions dans la cohorte américaine est jugée peu fiable d'un point de vue métrologique par le CES VLEP
- le choix du niveau d'exposition (Lockey et al., 1996; Lockey et al., 2002) dans les calculs de la VLEP ainsi que la prise en compte de la valeur basse de l'intervalle de confiance dans les calculs ne sont pas justifiées.

## 2.2. VLEP américaines

### ACGIH

		ACGIH
Source / date		Threshold Limit Values, guide ACGIH 2006
TLV-TWA	fibres/ cm <sup>3</sup>	0,2
	ppm	
TLV-STEL	mg/m <sup>3</sup>	
	ppm	
TLV-C	mg/m <sup>3</sup>	
	ppm	
Mention peau		

### NIOSH

		NIOSH
Source / date		Occupational exposure to refractory ceramic fibers, 2006
REL-TWA	fibres/ cm <sup>3</sup>	0,5
	ppm	
REL-ST	mg/m <sup>3</sup>	
	ppm	
Mention peau		

## 3. Résumé critique de la synthèse du SCOEL

Pas de document SCOEL disponible lors de la rédaction de ce rapport.

## 4. Toxicocinétique - Métabolisme

La toxicocinétique et le métabolisme des FCR est à rapprocher des éléments concernant les fibres en général (et en particulier les fibres d'amiante et des autres fibres vitreuses synthétiques). Ainsi la communauté scientifique s'accorde sur le fait que les caractéristiques toxicocinétiques et la toxicité des fibres sont en partie liés aux dimensions et à la durabilité des fibres. D'autres paramètres comme la réactivité de surface des fibres (en fonction de leur composition) doivent influencer dans ces mécanismes mais ont été moins étudiées à ce jour (Donaldson and Tran, 2004;NIOSH, 2006).

Les dimensions (diamètre et longueur) des fibres influent sur leur **caractère inhalable** ou non, les caractéristiques du dépôt dans l'appareil respiratoire étant aussi dépendant des caractéristiques d'espèce ; par exemple, le rat (et autres rongeurs) respirant exclusivement par le nez, les fibres de diamètre supérieur à 1 $\mu$ m sont trop larges pour atteindre les alvéoles alors que des particules de 3,5 $\mu$ m de diamètres peuvent se déposer dans les alvéoles humaines (NIOSH, 2006;Searl et al., 1999). C'est un élément important dans le choix de l'étude in vivo à mettre en œuvre ainsi que dans l'interprétation de ces résultats ; l'étude de fibres avec des diamètres supérieur à 1 $\mu$ m chez le rat nécessite ainsi d'autres modalités d'administration que l'inhalation (voie intratrachéale ou intrapéritonéale par exemple) (Bernstein, 2007). Au vu des distributions granulométriques des FCR et la mise en évidence dans les études animales, les FCR atteignent les alvéoles des différentes espèces, une fraction plus large des fibres longues étant déposées dans régions alvéolaire chez l'homme que chez le rat (Baan and Grosse, 2004) : chez l'homme, la fraction de dépôt dans le poumon la plus importante comprend les fibres de diamètre de 1 $\mu$ m et de longueur de 8 $\mu$ m (Yu et al., 1997).

Les dimensions des fibres influent aussi sur les **mécanismes d'élimination** en particulier sur les macrophages alvéolaires ; ainsi au dessous de 15 $\mu$ m de longueur, la phagocytose des fibres chez le rat est efficace (Luoto et al., 1994b) et les fibres sont alors évacuées par « l'ascenseur mucociliaire » ou vers les ganglions lymphatiques sous-jacents. Au dessus de cette taille, la phagocytose est incomplète (ou frustrée) chez le rat, ce qui joue un rôle dans la toxicité des fibres longues, avec une augmentation des marqueurs d'inflammation par rapport aux fibres courtes (Blake et al., 1998). Chez l'homme, les macrophages peuvent phagocyter des fibres un peu plus longues, jusqu'à 20 $\mu$ m mais le mécanisme de clairance alvéolaire est plus lent chez l'homme que chez le rat (demi-vie de rétention plusieurs centaines de jours chez l'homme à 70 jours chez le rat) (Baan and Grosse, 2004).

La taille des fibres est donc un facteur important pour **leur biopersistance** chez les différentes espèces, considérée comme un élément important de prédiction de la toxicité des fibres (Bernstein et al., 2001a;Bernstein et al., 2001b). Les FCR se scindent de façon transversale contrairement à l'amiante qui se scinde de façon longitudinale ; cependant, le phénomène de cassure des FCR ne semble pas avoir une grande influence dans les modèles développés pour établir la biopersistance de ces fibres (Yu et al., 1997).

La **surcharge pulmonaire** peut influencer sur la biopersistance des fibres ; le concept de surcharge pulmonaire (Bolton et al., 1983) est basé sur le fait qu'une exposition excessive en particules réduit l'efficacité de la clairance pulmonaire (par surcharge des macrophages pulmonaires entre autres) ; ainsi dans le cas des FCR, les effets observés et leur sévérité dépendraient aussi de la sévérité de la surcharge pulmonaire en particules, la génération de fibres de FCR étant souvent associée à une proportion importante de particules non fibreuses (Mast et al., 1995a). D'autres travaux

suggèrent que la surcharge pulmonaire a une moindre influence sur la demi-vie des fibres de longueurs supérieures à 20µm, leur élimination étant peu liée à l'activité des macrophages (Tran et al., 1997). Des travaux investiguant l'effet de cette surcharge (Bellmann et al., 2001) ont mis en évidence des différences entre les demi-vies en fonction de la proportion de particules associées ; ainsi dans une étude par inhalation pendant 5 jours chez le rat, la demi-vie d'élimination de RCF-1a (échantillon traité pour diminuer la proportion en particules) était augmentée (de 54 à 78 jours) quand l'échantillon contenait des particules non fibreuses (RCF-1) (voir description plus détaillée dans la partie 5.2 « Toxicité chez l'animal ») ; d'autres équipes ont obtenu des résultats similaires (Bernstein, 2007), rapportant une demi-vie d'élimination de 55 jours pour un échantillon de RCF-1a pour des fibres de longueurs supérieures à 20µm (Hesterberg et al., 1998a;Hesterberg et al., 1998b). Chez le hamster, les fibres longues semblent persister plus longtemps que chez le rat avec une demi-vie de 200 jours pour des RCF-1 (Mast et al., 1994). Pour comparaison, la synthèse de Bernstein rapporte des demi-vies de 418 jours pour des fibres d'amiante amosite supérieures à 20µm et de 536 jours pour des fibres d'amiante de crocidolite (demi-vie établies selon des protocoles de biopersistance chez le rat (Bernstein, 2007)).

La solubilité des fibres dans les milieux biologiques (dissolution et désagrégation) affecte leur **biodurabilité**, paramètre qu'il est difficile de distinguer de la biopersistance dans les études *in vivo* (Muhle and Bellmann, 1997) ; la biodurabilité correspond donc à la dissolution chimique des fibres dans les milieux biologiques et modifications physiques (phénomènes de cassures par exemple) modifiant la taille ou le diamètre des fibres (Maxim et al., 2006). Dans sa synthèse (NIOSH, 2006), le NIOSH rapporte que, au vu de la durabilité des FCR, ces fibres peuvent persister assez longtemps pour induire des effets similaires à ceux de l'amiante. Des tests *in vitro* de durabilité rapportent que les FCR sont très résistantes à la dissolution dans des solutions d'électrolytes physiologiques telles que la solution de Gamble, persistance confirmée lors d'étude expérimentales (Mast et al., 1994). Les fibres qui ne sont pas phagocytées par les macrophages sont soumises à un pH de 7,4 (milieu extracellulaire). A ce pH, les FCR sont moins solubles que d'autres FVS par comparaison des taux de dissolution en silice et en fer dans des études *in vitro* (Luoto et al., 1994a).

Ainsi, si en général les FVS sont moins solubles que les fibres d'amiantes, les FCR sont les plus solubles de la plupart des FVS, avec des taux de dissolution ( $K_{dis}$ ) parfois plus élevés que l'amiante chrysolite, qui est la forme d'amiante la plus soluble avec des taux de dissolution de <1 à 2 ng/cm<sup>2</sup>/h. Pour illustration les FCR ont des taux de dissolution dans le fluide interstitiel pulmonaire de 1 à 10 ng/cm<sup>2</sup>/h ; les autres FVS sont 10 à 1000 fois plus solubles(Maxim et al., 2006).

Les FCR ont donc essentiellement une action locale, la translocation de ces fibres à des sites extra-pulmonaires n'ayant pas été observée lors d'études animales. Les études animales et études humaines s'attachent ainsi à évaluer spécifiquement les effets sur l'appareil respiratoire. D'autres observations, moins spécifiques aux FCR et plutôt communes aux fibres ont été faites pour les effets sur les muqueuses par exemple.

## **5. Toxicité générale**

La plupart des éléments de cette synthèse ont été repris de l'évaluation de 2006 du NIOSH, des explications plus détaillées et la description des études étant fournies dans le document d'origine (NIOSH, 2006) ; d'autres informations ont été reprise du rapport Afsset sur les FMA et dans évaluation de 2001 du CIRC (Afsset, 2007;Baan and Grosse, 2004;CIRC, 2002).

## 5.1. Toxicité chez l'homme

Les effets des FCR sur la santé humaine ont été étudiés à ce jour grâce à des travaux effectués sur 2 cohortes humaines : une cohorte conduite dans des usines américaines (cohorte US) et une cohorte conduite dans des usines européennes (cohorte EU). Les objectifs de ces travaux étaient d'étudier la relation entre une exposition professionnelle aux FCR et d'éventuels effets sur la santé. La cohorte européenne a démarré en 1986, les sujets inclus étant uniquement des travailleurs en activité dans 7 usines de fabrication de FCR (Burge et al., 1995; Rossiter and Chase, 1995; Trethowan et al., 1995). Une étude transversale a été menée sur les 6 des 7 usines (une fermée) en 1996 pour évaluer l'état de santé des travailleurs (Cowie et al., 1999; Cowie et al., 2001) ; les travailleurs en activité et anciens travailleurs ont été inclus dans les études de suivi. La cohorte américaine a commencé en 1987 et a inclus les travailleurs en activité de 3 usines de fabrication de FCR et les travailleurs en activité et les anciens travailleurs de 2 usines de fabrication de FCR (LeMasters et al., 1994; LeMasters et al., 2003; Lockey et al., 1996; Lockey et al., 2002).

La date de début de fabrication des FCR est différente entre les Etats-Unis et les pays européens : fabrication à partir de 1958 aux USA et à partir de 1968 en Europe. L'âge moyen des travailleurs de la cohorte US était de 40 ans pour les travailleurs en activité et de 45 ans pour les anciens travailleurs (LeMasters et al., 1994). Il était de 37,7 ans pour les travailleurs EU en 1986 (Trethowan et al., 1995). L'ancienneté dans l'usine était aussi légèrement plus élevée pour la cohorte US. A titre de comparaison, la durée d'embauche était de 10,2 ans en 1986 pour la cohorte EU (Trethowan et al., 1995), l'étude américaine rapporte des durées moyennes d'embauche de 13,6 ans (+/- 9,8) chez 23 employés atteints de plaques pleurales (LeMasters et al., 1994). La taille de ces cohortes est limitée : la cohorte EU comprenait 628 travailleurs en 1986 et la cohorte US comprenait 627 travailleurs en activité et 200 anciens travailleurs.

Le niveau d'exposition aux FCR dans la cohorte européenne est présenté dans l'article de Trethowan et al (1995). Des prélèvements individuels ont été effectués en 1986. Un niveau d'exposition supérieur à 0,6 f/ml était observé dans 34% des cas. L'exposition cumulée moyenne était de 3,84f/ml-années. Dans l'article de Cowie et al (2001), l'exposition cumulée moyenne est estimée à 4,9 f/ml.

Dans la cohorte US, des prélèvements individuels ont été effectués en 1987-1988 dans les 5 usines. Le niveau estimé varie selon les postes principaux : production de nappe : 0,01-1,04 f/ml ; fabrication sèche : 0,03-0,61 f/ml ; fabrication humide : 0,01-0,27 f/ml ; opération sur fours : 0,01-0,47 f/ml ; maintenance : 0,02-0,62 f/ml.

Des mesures antérieures à 1987 étaient disponibles pour 2 usines remontant jusqu'aux années 1950. Le niveau le plus élevé a été observé dans les années 1950 au poste de cardage (10f/ml).

Dans l'étude initiale sur la cohorte US (LeMasters et al., 1994), les anomalies radiographiques des poumons ont été étudiées : 23 sujets (sur 686 travailleurs en production, soit 3,7%) avaient des anomalies pleurales, 21 étant classifiées comme des plaques pleurales et 2 comme un épaississement pleural. Par la suite, il a été montré qu'il existait une association entre la présence de plaques pleurales et la latence depuis le premier emploi avec les FCR (OR à 9,5 [1,9 ; 48,2] pour une latence de plus de 20 ans), les années passées en production de FCR (OR à 6,1, [1,2 ; 29,7] pour les durées entre 10 ans et 20 ans et l'exposition cumulée aux FCR (OR à 15,4 [1,9 ; 125,4] à partir de 15 fibres-mois/cm<sup>3</sup>) (Lockey et al., 1996) (voir annexe 3) ; une étude cas-témoin nichée dans cette cohorte (18 cas) (Lockey et al., 1996) a montré que les effets observés

persistaient après ajustement sur l'exposition antérieure à des fibres d'amiante. Dans une nouvelle analyse de la cohorte de 2002, les associations restaient significatives entre anomalies pleurales et exposition aux FCR après ajustement sur l'âge et la durée d'exposition à l'amiante; seul changement, la relation était significative non plus à partir de 15 fibres-mois/cm<sup>3</sup> (OR à 2,2 [0,5 ; 11,8] mais à partir de 45 fibres-mois/cm<sup>3</sup> (OR à 5,6 [1,5 ; 28,1]) (Lockey et al., 2002) (voir annexe 4). Dans la cohorte EU une prévalence de 2,8% (15/543) a été observée pour les anomalies pleurales (Rossiter et al., 1994) ; cependant la possibilité d'avoir un biais n'a pu être écarté en raison de la présence de facteurs de confusion liés à d'autres expositions antérieures chez plus de 50% des travailleurs (telles qu'une exposition aux poussières, à l'amiante ou à d'autres fibres). Dans une réanalyse de la cohorte EU, des anomalies pleurales étaient rapportées chez 10% des sujets (78/775), 5% étant rapporté comme des plaques pleurales (Cowie et al., 1999;Cowie et al., 2001). Dans l'étude de Cowie et al (2001), la présence d'anomalies pleurales chez les sujets non exposés à l'amiante étaient significativement liée à la latence depuis la première exposition aux FCR. En revanche, il n'a pas été observé de relation avec la durée ou l'intensité de l'exposition aux FCR.

Une étude prospective menée de 1987 à 1994 sur 361 travailleurs (Lockey et al., 1998) visait à évaluer **la fonction pulmonaire** des travailleurs; une diminution significative de la capacité vitale forcée (FVC) a été mise en évidence chez les travailleurs employés en production depuis plus de 7 ans (test initial) ; ces résultats n'ont pas été confirmés sur l'analyse longitudinale de cette cohorte (suivi en fonction des années en production et des doses cumulées). Les auteurs suggèrent alors que les expositions antérieures étaient supérieures à celles qui ont été relevées à partir des années 1980, ce qui expliquerait ces résultats. D'autres études ont été menées pour évaluer les effets des FCR sur la fonction pulmonaire (LeMasters et al., 1998) à partir de cette cohorte US : la diminution de paramètres pulmonaires (FVC et FEV<sub>1</sub>) était plus grande chez les travailleurs fumeurs ou anciens fumeurs que chez des fumeurs seuls (non exposés aux FCR) ; il n'avait pas été noté de changement dans la fonction pulmonaire lié aux FCR chez des travailleurs n'ayant jamais fumé. Des résultats similaires ont été rapportés sur la cohorte européenne (Burge et al., 1995;Cowie et al., 1999;Cowie et al., 2001), suggérant que la diminution de certains paramètres respiratoires observée chez les fumeurs ou anciens fumeurs résulterait d'une interaction d'effets entre l'exposition aux FCR et la fumée de cigarette (NIOSH, 2006).

D'autres effets ont été investigués tels que les **opacités parenchymateuses et l'analyse des symptômes et conditions respiratoires** ; une prévalence accrue des petites opacités parenchymateuses (profusions médianes de 1/0 et plus) a été observée chez les travailleurs exposés aux FCR sans que le rôle de facteurs de confusion comme l'âge, la fumée de cigarette et une exposition antérieure à l'amiante n'ait pu être totalement exclu (Cowie et al., 1999;Rossiter and Chase, 1995;Trethowan et al., 1995) ; la prévalence des grandes opacités n'était pas augmentée. La prévalence des effets respiratoires (toux chroniques, dyspnée, expectoration chronique, respiration sifflante, asthme...) a été évaluée à partir de questionnaires ; il est rapporté que ces symptômes (en dehors de l'asthme) sont 2 à 5 fois plus fréquents chez les travailleurs en production de FCR que chez ceux non en production (LeMasters et al., 1998). De même, les symptômes tels que la toux sèche, la sensation de nez bouché, la bronchite chronique, l'irritation oculaire et l'irritation de la peau ont été étudiés sur la cohorte EU (Trethowan et al., 1995) ; les chercheurs ont noté que les fréquences de l'irritation oculaire et de l'irritation de la peau étaient significativement augmentées (ainsi que les dyspnées et respirations bruyantes) aux concentrations mesurées (de 0,2-0,6 et >0,6 fibres/cm<sup>3</sup>) après ajustement sur l'âge, le sexe et les habitudes en matière de tabagisme. Des travaux ont investigués le rôle des poussières dans ces symptômes (Burge et al., 1995) et ont mis en évidence qu'ils étaient liés à la fois à l'exposition aux fibres et aux poussières ; seule **l'irritation cutanée** était significativement associée à l'exposition au FCR après ajustement sur les poussières.

La **mortalité** a aussi été étudiée sur la cohorte US ; ainsi il n'a pas été mis en évidence d'excès de mortalité toutes causes confondues, ou liés à des cancers ou des maladies respiratoires; seul un excès des cancers des organes urinaires était significatif. Cependant, les auteurs rapportent la faible puissance de cette étude pour mettre en évidence des excès de mortalité, en raison du faible nombre de cas, de la faible période de latence ou la moyenne d'âge relativement jeune (LeMasters et al., 2003). A partir de cette cohorte, une équipe a calculé le nombre de décès attendus si les FCR avaient le potentiel carcinogène de l'amiante ; les auteurs concluent que le nombre observé de morts par cancer du poumon était significativement inférieur à celui calculé si les FCR avaient le même potentiel cancérigène que la crocidolite ou l'amosite ; le nombre de décès observés était aussi inférieur au nombre calculé si le potentiel du chrysotile était retenu, sans atteindre la significativité (Walker et al., 2002). Cependant, après analyse des travaux de LeMasters et de Walker, le NIOSH conclut que ces études de mortalité ont une puissance insuffisante pour détecter un risque de cancer du poumon à partir de prédictions effectuées sur l'amiante (NIOSH, 2006).

**En conclusion**, il n'a pas été mis en évidence par ces études de cohorte d'augmentation de la fréquence des fibroses interstitielles, de cas de mésothéliomes ou de cas supplémentaires de cancers du poumon.. Dans la cohorte américaine, une relation significative entre l'exposition cumulée aux FCR et la présence de plaques ou d'anomalies pleurales a été mise en évidence ; les éléments suivants sont en faveur d'une relation causale : relation avec la latence depuis le premier emploi en production, relation avec la durée de l'emploi en production, relation positive avec l'exposition cumulée, prise en compte de l'exposition à l'amiante et associations positives retrouvées dans l'étude cas témoin nichée dans la cohorte. Dans l'étude européenne, seule la latence depuis la première exposition aux FCR est significativement liée à la présence d'anomalies pleurales chez les sujets non exposés à l'amiante. Ainsi, l'étude américaine a montré une relation significative entre niveaux d'exposition cumulée aux FCR et anomalies pleurales. Cependant, après analyse des techniques de mesures utilisées pour évaluer les expositions des travailleurs de la cohorte US, le CES VLEP a jugé l'aspect métrologique peu fiable et ne peut ainsi pas retenir ces niveaux d'exposition pour établir une proposition de VLEP. De plus la significativité et les conséquences cliniques (en particulier le lien avec les cancers pulmonaires et le mésothéliome) des anomalies et des plaques pleurales sont toujours discutées et ces observations ont été faites sur 2 cohortes de petite taille. Ainsi certains auteurs concluent que, s'il est préférable d'utiliser les données épidémiologiques pour des calculs d'excès de risque sanitaire, les données humaines actuellement disponibles sont difficilement exploitables à ces fins (Mast et al., 2000a;NIOSH, 2006)

## 5.2. Toxicité chez l'animal

Les effets sur la santé des FCR ont été investigués dans des études animales par différentes voies : intrapéritonéale, intratrachéale, intrapleurale et par inhalation. Pour chaque voie, un potentiel cancérigène a été démontré pour les FCR ; le CIRC rapporte que les données sont suffisantes pour classer ces fibres comme cancérigène chez l'animal. Si les études chroniques par inhalation fournissent les informations les plus adaptées pour les calculs d'excès de risque chez l'homme par exposition professionnelle, les autres études fournissent des informations mécanistes sur la toxicité de ces fibres (au même titre que les études *in vitro*).

**NB** : Les études animales citées dans la partie toxicité à long terme sont précisément décrites dans le document du NIOSH, 2006.

## Toxicité court terme

Il n'a pas été publié de LC50 pour les FCR (Mast et al., 2000b). Les effets à court terme sur la réponse pulmonaire et pleurale ont été étudiés après inhalation chez le rat F344 à des concentrations de 89 mg/m<sup>3</sup>, 6 heures par jours pendant 5 jours (Gelzleichter et al., 1996a; Gelzleichter et al., 1996b). La charge du parenchyme et de la plèvre a démontré une migration des fibres fines (0,09µm) et courtes (1,5µm) dans l'espace pleural. L'analyse des liquides bronchoalvéolaires et des liquides pleuraux a montré des modifications inflammatoires rapides dans le parenchyme pulmonaire et retardées et d'amplitude moindre dans la plèvre. D'autres études courtes termes ont été menées selon les protocoles de biopersistance (Hesterberg et al., 1998a).

## Toxicité long terme

Plusieurs études par inhalation ont montré la survenue de **tumeurs et de fibroses pulmonaires** chez l'animal (Davis et al., 1984; Mast et al., 1995b; Mast et al., 1995a; McConnell et al., 1995; Smith et al., 1987) (voir annexe 1). Ces études par inhalation, selon les conditions « nez seul », ont été effectuées chez le rat et le hamster.

Dans les études effectuées chez le rat, les échantillons étaient constitués de fibres de kaolin (RCF1), de silice et d'alumine avec ajout de zircone (RCF2), de silice et d'alumine purifiées de haute pureté (RCF3) et de kaolin partiellement dévitrifié (RCF4). Tous les échantillons ont provoqué un excès de tumeurs pulmonaires et un ou plusieurs **mésothéliomes** (absence de mésothéliome chez les animaux contrôles) dans des groupes d'une centaine d'animaux (Mast et al., 1995b; Mast et al., 1995a). L'effet cancérigène était statistiquement significatif avec les 3 échantillons RCF1, RCF2 et RCF3 mais pas avec RCF4 (Rossiter and Chase, 1995).

Chez le hamster, l'échantillon RCF1, le seul testé, a produit un taux élevé de mésothéliomes (McConnell et al., 1995). Selon d'autres études, où les fibres étaient administrées par inoculation intra-cavitaire, une augmentation de la fréquence de tumeurs a été observée, allant de 0 à plus de 80 % selon la dose et le type de fibres inoculées.

De l'ensemble de ces travaux, il n'est pas possible de définir un potentiel cancérigène selon le type d'échantillon (nombre d'études insuffisant pour un échantillon donné, échantillons divers tels que Fibex, Saffil®, Fiberfrax® ou d'origine non précisée ; parfois diamètre des fibres trop grand, non adapté à l'étude expérimentale). Toutefois, au vu de l'ensemble des données positives, le CIRC a pu évaluer les FCR comme présentant une évidence suffisante de cancérigénicité en expérimentation animale.

Les données obtenues dans l'étude RCC (Research and Consulting Company) (Mast et al., 1995a) ont été discutées dans la littérature, à propos de la cancérigénicité de l'échantillon RCF1. Cet échantillon renferme en effet une proportion de particules non fibreuses plus importante qu'observé dans d'autres échantillons ; elle est estimée à 24 % en poids dans RCF1 (Bellmann et al., 2001). La présence d'une forte proportion de ces particules non fibreuses a amené certains auteurs à proposer que l'effet observé était modulé par leur présence, laquelle, en raison d'un effet de surcharge pulmonaire, entravait la clairance des fibres. De ce fait, le pourcentage de tumeurs observé se trouvait surestimé (Brown et al., 2002). Afin d'apporter des éléments de réponse, une étude de l'effet comparatif des échantillons RCF1 et RCF1a (obtenu à partir de RCF1, mais renfermant 2 % de particules non fibreuses en poids) a été effectuée (Bellmann et al., 2001). Les concentrations respectives en particules non fibreuses, dans la chambre d'exposition étaient de 51 mg/m<sup>3</sup> et 26 mg/m<sup>3</sup>. Dans ce travail, la concentration de l'aérosol en fibres d'une longueur supérieure à 20 µm était équivalente pour les 2 échantillons (130 f/ml), mais la concentration en

fibres OMS restait supérieure pour l'échantillon RCF1 comparativement à RCF1a ( $679 \pm 149$  vs  $481 \pm 162$ ). Les travaux effectués par Bellmann et al. ont révélé qu'après une période d'inhalation à court terme (3 semaines), suivie d'une période de récupération de 12 mois, la **clairance, l'inflammation et la rétention des fibres** étaient en effet moindres pour l'échantillon RCF1a. Cependant, le potentiel cancérigène de cet échantillon n'est pas, à notre connaissance, publié. Hesterberg et al. (1998) mentionnent un effet positif de l'échantillon RCF1a en inhalation chronique.

Un second point faisant l'objet de discussions concerne **la différence de réponse entre le rat et le hamster**. Chez la première espèce, des tumeurs pulmonaires sont obtenues (13 % à la dose la plus élevée) mais peu de mésothéliomes (1,6 %)(Mast et al., 1995b). A l'inverse, aucun hamster n'a présenté de tumeur pulmonaire mais 41,2 % présentaient un mésothéliome (McConnell et al., 1995). Afin de comprendre ces différents résultats, des études comparatives de la réponse de la plèvre de rat et de hamster aux fibres minérales ont été effectuées. Une première étude a montré une augmentation plus importante du taux de renouvellement des cellules mésothéliales chez le hamster, en réponse à une instillation intra trachéale de RCF1 (Rutten et al., 1994). Ultérieurement, Gelzleichter et al. (1999) ont montré, dans une étude par inhalation, qu'un plus grand nombre de fibres de RCF1 était transloqué vers la plèvre, chez le hamster, avec en parallèle des réponses biologiques plus élevées pour cette espèce (inflammation, fibrose, renouvellement des cellules mésothéliales). Par ailleurs, davantage de fibres de longueur supérieure à 5  $\mu\text{m}$  restaient retenues dans la plèvre de hamster, comparativement au rat, en dépit d'un dépôt pulmonaire équivalent. Cela suggère une dynamique différente de translocation des fibres entre les 2 espèces, conduisant à une charge en fibres supérieure chez le hamster comparativement au rat.

Outre le potentiel cancérigène, **l'effet fibrosant** a été étudié dans le cadre de ces expérimentations animales. Les échantillons de FCR testés se sont révélés avoir un effet modéré, aussi bien au niveau pulmonaire que pleural. Cependant, une relation dose réponse a été démontrée pour les effets non cancérigènes (changement cellulaire et fibrose) chez le rat pour des expositions chroniques aux FCR (Mast et al., 1995a) (voir annexe 2). Les études à long terme suggèrent que les hamsters sont davantage prédisposés à la fibrose pleurale que les rats (Everitt et al., 1997; Gelzleichter et al., 1999).

## Irritation et sensibilisation

Il n'a pas été retrouvé d'études investiguant ces effets. Cependant, il est généralement accepté que les fibres minérales plus larges que 4 à 6  $\mu\text{m}$  peuvent causer une irritation cutanée et des muqueuses, non spécifique de la composition (Nordic Expert Group, 1996).

## Reprotoxicité et toxicité sur le développement

Pas de données disponibles.

## Mutagenicité et génotoxicité

Concernant la génotoxicité, plusieurs types de résultats ont été obtenus : mise en évidence d'anomalies nucléaires dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) ; lésions à l'ADN et formation d'anomalies chromosomiques, structurales et numériques dans différents types

cellulaires (CIRC, 2002;INSERM, 1999). Des cassures de chromosomes et une hyperploïdie ont été constatées dans des cultures de cellules du liquide amniotique humain exposées à un échantillon de fibres FCR (Dopp et al., 1997). Toutefois, d'autres études se sont révélées négatives : absence de mutations dans un test sur cellules hybrides AL ; absence de ségrégation anormale des chromosomes dans des cellules mésothéliales pleurales de rat (Okayasu et al., 1999;Yegles et al., 1995). Ce dernier travail portant sur la recherche d'anomalies de la mitose de CMPR exposées à différents types de fibres minérales naturelles ou synthétiques, incluant les FCR mentionnées ci-dessus. Dans cette étude, une relation entre l'activité de l'échantillon et le nombre de fibres « longues et fines » était mise en évidence. Les échantillons de FCR présentaient un nombre de fibres en deçà de la NOEL (Non Observable Effect Level), ce qui pourrait expliquer leur absence d'effet détectable. Le potentiel cancérigène de ces fibres est illustré par un résultat obtenu sur culture de cellules SHE (Syrian Hamster Embryo). Les échantillons RCF1, RCF3 et RCF4 ont provoqué une transformation des cellules (Elias et al., 2002). Dans cet essai, l'échantillon RCF3 était le plus actif, suivi de RCF1 et RCF4; ce dernier étant peu actif.

Enfin les FCR pourraient causer des dommages sur l'ADN par hydroxylation de la désoxyguanosine. Les capacités d'hydroxylation sont faibles par rapport à des FVS contenant du fer (Leanderson et al., 1989). D'autres études sont contradictoires sur cet effet lorsque les fibres testées ne contiennent pas d'oxyde de fer (Nejjari et al., 1993). Certains auteurs rapportent un effet direct des FCR sur l'ADN, avec des anomalies au test des comètes ainsi que des altérations de la surface après test sur des lignées de cellules mésothéliales humaines (pertes de microvilli) (Cavallo et al., 2004).

Les conclusions de Mast et al (2000) concernant les aspects génotoxiques et mutagènes sont reprises ci-dessous :

*« Dans son ensemble, les données de mutagénéicité et de génotoxicité sur les FCR suggèrent une faible activité (voir aucune) sur les systèmes de culture cellulaire. Les effets observés sur les systèmes cellulaires testés sont communs à toutes les fibres et sont dépendants de la longueur comme il l'a été prouvé sur les cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) (Hart et al., 1994). Des travaux ont suggéré que la présence physique de fibres dans le macrophage interférait avec la ségrégation des chromosomes durant la mitose et résultait des aneuploïdies et autres anomalies chromosomiques observées avec de nombreux type de fibres sur des cultures cellulaires (Barrett et al., 1989). »*

### **5.3. Cohérence homme – animal et mécanisme d'action**

L'étude des modes d'action a porté sur quelques études in vivo réalisées chez l'animal, par inhalation ou instillation intra trachéale ou sur cultures cellulaires. Chez l'animal, un effet inflammatoire a été observé au niveau pulmonaire. Outre les effets prolifératifs sur les cellules mésothéliales, il a été par ailleurs montré, avec un échantillon de FCR (chimiquement équivalent à RCF3), que ces fibres étaient susceptibles de provoquer une stimulation de la prolifération cellulaire des bronchioles terminales (Brown et al., 2002;Gelzleichter et al., 1999;Rutten et al., 1994). Pour élucider le mécanisme d'action des FCR, différents systèmes de cellules en culture ont été employés. Les objectifs sont schématiquement, outre de déterminer la cytotoxicité, d'étudier la réponse des cellules au stress oxydant et d'évaluer un potentiel génotoxique ou transformant. De plus, étant donné la nature particulière des fibres, l'internalisation ou la phagocytose des fibres par les cellules est étudiée. Plusieurs résultats montrent que les FCR sont internalisées par les cellules de rongeurs en culture, ainsi que par les cellules mésothéliales

humaines. Dans d'études *in vitro* dont l'objectif est d'appréhender la capacité des fibres à produire des espèces réactives dérivées de l'oxygène, et à générer des cassures d'ADN, les FCR se sont généralement révélées peu actives (Afsset, 2007).

Ainsi le rôle respectif des mécanismes passant par la production d'espèces réactives dérivées de l'oxygène ou des mécanismes de mutagénécité et/ou génotoxicité ne sont pas élucidés pour les FCR ; ils ne sont pas exclusifs et l'un et l'autre sont susceptibles de jouer un rôle associé au potentiel cancérigène de ces fibres. Les résultats obtenus sur cellules en culture ont souvent été discutés en fonction des caractéristiques dimensionnelles des fibres. La longueur des fibres semble être un paramètre important dont dépendent les effets toxiques, les échantillons présentant davantage de fibres longues étant les plus actifs.

Le CES VLEP décide de retenir par défaut un mécanisme d'action cancérigène sans seuil pour les FCR, approche plus protectrice pour le travailleur, un seuil d'effet n'ayant pas été mis en évidence. Ce choix s'appuie sur les observations d'effets cancérigènes au niveau du poumon après inhalation chez l'animal (plusieurs espèces) et des études développées ci-dessus.

De plus il peut exister des différences dans la sensibilité des espèces à la toxicité des fibres et des FCR, comme l'illustre les différences entre hamster et rat ; cette différence peut provenir d'une répartition et d'un dépôt différent des fibres dans le système respiratoire, mais aussi d'une réponse cellulaire différente entre les 2 espèces (rat et hamster); (Maxim and McConnell, 2001). Ces différences inter-espèces semblent aujourd'hui difficiles à appréhender en particulier pour l'extrapolation des données des animaux à l'homme dans les calculs d'excès de risque. A titre d'exemple, Pott *et al* ont estimé que dans le cas de l'amiante, l'homme est environ 200 fois plus sensible que le rat aux concentrations dans l'air (Pott et al., 1994). Ainsi, l'étude par inhalation de crocidolite, jugée sans effet sur le rat, a donné des concentrations dans le poumon du rat 1000 fois supérieure à celles de fibres d'amiante retrouvées chez des travailleurs atteints d'un mésothéliome. Sur cette base Rodelsperger et al. a conclu que l'homme est au moins 6000 fois plus sensible que le rat aux fibres d'amiante amphiboles (Rodelsperger and Weitowitz, 1995). D'autres auteurs (Maxim and McConnell, 2001) remettent ces données en cause en rapportant que la taille de la base de donnée utilisée pour ces extrapolations était limitée, que l'effet cumulatif (ou non) et le rôle confondant du tabac n'avait pas été pris en compte. Ils soulignent que les données épidémiologiques humaines disponibles pour les FCR ne sont pas en accord avec l'hypothèse que les hommes seraient plus sensibles que le rat dans ces ordres de grandeurs. Ils concluent que « sur la base des données actuelle et dans l'attente de nouvelles données (weigh-of-evidence basis), il y a peu de raison de croire que l'homme et le rat présentent des sensibilités très différentes pour le développement de fibroses et de cancers pulmonaires ».

## **6. Construction des VLEP**

La méthodologie retenue par le CES VLEP pour la proposition de valeurs limites stipule que dans le cas d'un effet cancérigène sans seuil de dose, le CES analyse les calculs d'excès de risques sanitaires à sa disposition (essentiellement celles publiées dans la littérature scientifique) afin de proposer au gestionnaire plusieurs niveaux d'exposition classiquement associés aux excès de risques  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  quand cela est possible (données jugées de qualité suffisante par le CES). Ainsi les différents calculs d'excès de risques disponibles pour les FCR sont décrits et discutés ci dessous.

### **6.1. Les calculs d'excès de risques sanitaires sur les FCR**

Pour rappel, la méthodologie généralement retenue pour un calcul d'excès de risque pour un cancérigène sans seuil est la suivante (issue de la méthode de travail du groupe de travail VTR de l'Afsset):

- Identification et choix de l'effet critique et de(s) l'étude(s) pour la construction ;
- Identification d'une dose critique ou POD (« *point of departure* ») à travers une modélisation des données toxicologiques ; l'objectif est de choisir le point de départ de l'extrapolation aux faibles doses, c'est-à-dire un point de la courbe dose-réponse modélisée, peu éloigné des données expérimentales ;
- Extrapolation à l'origine : L'objectif est de construire une droite représentant le risque (pente) de développer un cancer en fonction de la dose. Cette droite est obtenue par une extrapolation, généralement linéaire, jusqu'à l'origine à partir de la dose critique

Plusieurs calculs d'excès de risque sur l'exposition professionnelle aux FCR ont été décrits dans la littérature et 4 sont rapportés : l'étude du DECOS, 1995, l'étude de Fayerweather et al., 1997, l'EQRS du Sciences International Incorporated (SII) (Moolgavkar et al., 1999) et les travaux du RCFC (Refractory Ceramic Fibers Coalition) (niel Maxim et al., 2003). Tous sont basés sur les études animales chez le rat du RCC (Mast et al., 1995b; Mast et al., 1995a) et la mise en évidence d'un effet cancérigène dans cette espèce (adénomes, carcinomes et/ou mésothéliomes). Le recours aux études expérimentales animales a été nécessaire au vu du manque de données quantitatives en épidémiologie pour associer formellement un effet adverse long terme (mise à part l'induction de plaques pleurales dans le poumon) à l'exposition aux FCR. Pour la transposition des données de l'animal à l'homme, des ajustements allométrique ou/et dosimétrique ont pu être effectués. Puis, des modèles mathématiques ont été utilisés pour identifier la dose critique et extrapoler aux faibles doses ; certains modèles mathématiques effectuent ces 2 étapes en une seule opération (LMS et MKV). Dans la démarche BMD, ces étapes sont bien différenciées ; l'objectif de cette démarche est d'estimer la dose correspondant (BMD) à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR pour « Benchmark Response level » ; la BMR10% (la BMD associée à 10 % d'effet) est conventionnellement choisie car elle correspond à la limite de détection dans les essais de cancérigénicité. La BMDL, autrement dit la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD, est généralement considérée comme la dose repère ou le POD. Ensuite une extrapolation linéaire à l'origine est effectuée pour établir, à partir de ce POD, l'ERU (qui correspond en fait à la pente de cette extrapolation).

### 6.1.1. Calculs d'excès de risque du DECOS

Le DECOS a évalué les effets sanitaires de l'exposition professionnelle aux fibres minérales artificielles (DECOS, 1995). L'objectif de ces travaux était de faire des recommandations pour des VLEP sanitaires spécifiques à chaque fibre minérale. L'analyse de risques des FCR partait de l'hypothèse que ces fibres sont des cancérigènes potentiels pour l'homme, comme indiqué par les résultats positifs de cancérigénicité sur l'animal. Il a été émis l'hypothèse que les FCR sont des cancérigènes qui agissent selon un mécanisme génotoxique. Un modèle linéaire dose-réponse relatif à des cancérigènes sans seuil est utilisé pour établir une VLEP. Ce modèle ne prend pas en compte, lors de la transposition des données animales vers l'homme les différences de charges pulmonaires entre le rat et l'homme (pas d'ajustement allométrique). L'application de ce modèle à des données d'exposition du rat à différentes doses de FCR (Mast et al., 1995b), donne, pour une exposition professionnelle sur 40 ans à une 1f/ml de FCR, un excès de risque de cancer de poumon de  $7 \cdot 10^{-4}$ . Cependant les détails de ces calculs et les modèles mathématiques utilisés n'ont pas été retrouvés.

### 6.1.2. Calculs d'excès de risque de Fayerweather et al. 1997

Une évaluation des risques professionnels a été effectuée pour l'installation de fibres minérales artificielles dans l'isolation (Fayerweather et al., 1997) à partir de données d'exposition d'inhalation chronique chez le rat (Mast et al., 1995b; Mast et al., 1995a)

L'ajustement allométrique de l'animal à l'homme est effectué sur le poids corporel. Puis pour la modélisation exposition-dose, il est fait l'hypothèse que les FCR et FVS ont des fractions de dépositions similaires (modèle dosimétrique très simple). Enfin le coefficient de dissolution dans le poumon retenu ( $K_{dis} = 3 \text{ ng/cm}^2/\text{h}$ ) diffère des autres coefficients établis in vitro (Yu et al., 1996) ou in vivo (Maxim et al., 1999) pour les FCR (respectivement 0,75 et 8  $\text{ng/cm}^2/\text{h}$ ) utilisé dans les autres calculs d'excès de risque. En accord avec le programme de travail des installateurs d'isolants, un scénario d'exposition de 4h/jour, 5 jours/semaine, 50 semaines/an pendant 40 ans de travail sur une durée de vie de 70 ans a été appliqué.

Pour la modélisation dose-réponse, le modèle retenu est un modèle linéaire multi-étapes (linearized multistage (LMS) model) appliqué aux données de carcinomes et d'adénomes. Ce modèle sans seuil donne, pour une exposition à une 1f/ml de FCR, un excès de risque de cancer de poumon de  $3,8 \cdot 10^{-5}$  (RCFC, 1998).

### 6.1.3. Calculs d'excès de risque du SII 1998

Ces calculs d'excès de risque ont été réalisés par le Sciences international Incorporated en 1998 (sponsorisé par la RCFC) en accord avec les guidelines de l'époque de l'US-EPA (US EPA, 1996) et sont repris dans la publication de Moolgavkar (Moolgavkar et al., 1999). Ces calculs ont été effectués à partir des données animales du RCC (Mast et al., 1995b; Mast et al., 1995a).

Pour la transposition des données de l'homme à l'animal, l'ajustement allométrique est effectué sur la charge pulmonaire en fibres (fibres par milligramme de poumon). Puis le modèle de clairance utilisé pour estimer le dépôt chez l'homme est celui proposé par Yu (Yu et al., 1996; Yu et al., 1997), les paramètres du modèles sont les suivants : un coefficient de dissolution calculé in vitro ( $0,75 \text{ ng/cm}^2/\text{h}$ ), et un volume respiratoire retenu pour l'homme est de 13,5 L/min. Le scénario d'exposition retenu est le suivant : exposition pendant 30 ans (de 20 et 50 ans), 8h/jour et 5 jours/semaine, 52 semaines par an.

Le modèle dose-réponse utilisé est celui d'expansion clonale à deux étapes communément connu sous l'acronyme MVK (Moolgavkar-Venzon-Knudson) qui permet d'attribuer lors de l'analyse, le potentiel cancérigène à l'étape d'initiation ou de promotion. Ce modèle a été retenu préférentiellement au modèle LMS car ce dernier est moins adapté au mécanisme de cancérogénèse par initiation/promotion selon les auteurs. La modélisation des données expérimentales a été appliquée sur deux cohortes distinctes ; la cohorte américaine de la « Cancer society » ou cohorte ACS (Peto et al., 1992) et une cohorte des travailleurs dans l'industrie d'acier. Trois modèles mathématiques ont été testés pour décrire la relation entre le taux de cellules ayant subies l'étape d'initiation de la cancérogénèse et les atteintes constatées dans le poumon.

- $I = A \exp(BD)$  (modèle exponentiel)
- $I = A + BD^2$  (modèle quadratique)
- $I = A + BD$  (modèle linéaire)

avec  $D$  = charge pulmonaire évaluée en fibres/mg de poumon (qui peut varier dans le temps)  $A$  et  $B$  sont des constantes (différentes pour chacun des modèles).

A partir de chaque équation, des calculs ont été réalisés pour déterminer l'excès de risque de développer un cancer de poumon à 70 ans par les travailleurs. Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats de l'EQRS du SII (NIOSH, 2006)

Exposition	Cohorte ACS			Cohorte industrie d'acier		
	Exponentiel	Quadratique	Linéaire	Exponentiel	Quadratique	Linéaire
<b>1f/cm<sup>3</sup></b>						
MMV	3,7. 10 <sup>-5</sup>	4,1. 10 <sup>-6</sup>	2,7. 10 <sup>-4</sup>	1,5. 10 <sup>-4</sup>	1,4. 10 <sup>-5</sup>	1,1 10 <sup>-3</sup>
95% IC	4,9. 10 <sup>-5</sup>	1,2. 10 <sup>-5</sup>	1,5. 10 <sup>-3</sup>	1,8. 10 <sup>-4</sup>	4,3. 10 <sup>-5</sup>	5,8. 10 <sup>-3</sup>
<b>0,5 f/cm<sup>3</sup></b>						
MMV	1,8. 10 <sup>-5</sup>	1.10 <sup>-6</sup>	1,3. 10 <sup>-4</sup>	7,3. 10 <sup>-5</sup>	3,5. 10 <sup>-6</sup>	5,3. 10 <sup>-4</sup>
95% IC	2,5 10 <sup>-5</sup>	3. 10 <sup>-6</sup>	7,3. 10 <sup>-4</sup>	9,1. 10 <sup>-5</sup>	1,1 .10 <sup>-5</sup>	2,9. 10 <sup>-3</sup>
<b>0,25f/cm<sup>3</sup></b>						
MMV	9,2. 10 <sup>-6</sup>	2,5. 10 <sup>-7</sup>	6,7. 10 <sup>-5</sup>	3,6.10 <sup>-5</sup>	8,8. 10 <sup>-7</sup>	2,7 10 <sup>-4</sup>
95% IC	1,2. 10 <sup>-5</sup>	7,5. 10 <sup>-7</sup>	3,6. 10 <sup>-5</sup>	4,6. 10 <sup>-5</sup>	2,7.10 <sup>-6</sup>	1,4. 10 <sup>-3</sup>

MMV : méthode de maximum de vraisemblance

95% IC : borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%

Les auteurs estiment qu'une cohorte de travailleurs, en règle générale n'inclut pas que des non-fumeurs comme le prévoit la cohorte ACS et que donc il semble préférable d'utiliser la cohorte d'industrie d'acier pour estimer les risques liés à une exposition professionnelle aux FCR. De plus, le modèle exponentiel donne le meilleur ajustement aux données, suivi du modèle quadratique et du modèle linéaire (le modèle exponentiel est considéré comme linéaire aux faibles doses). Le modèle linéaire est le plus protecteur et rapporte les risques les plus élevés dans les 2 cohortes.

#### 6.1.4. Travaux du RCFC

Les travaux du Refractory Ceramic Fibers Coalition sont rapportés dans une revue de la littérature (niel Maxim et al., 2003) et repris ci dessous.

D'une part, il est rapporté des calculs d'excès de risques utilisant le modèle LMS (travaux effectués par Yu et Obersdörster en 2000, rapport non publié).

L'ajustement allométrique entre le rat et l'homme est effectué sur le nombre de fibres en fonction de la surface pulmonaire. Le même modèle dosimétrique que celui utilisé dans les calculs du SII est retenu, avec les paramètres suivants ; un volume respiratoire de 20L/min et un Kdis de 0,75 ng/cm<sup>2</sup>/h. Le scénario d'exposition des travailleurs est le suivant : 8h/jour, 5 jours/semaines, 50 semaines/an pendant 40 ans.

Le modèle utilisé est celui préconisé, à l'époque, par l'US EPA (LMS model) en prenant en compte comme variable les adénomes et les carcinomes pulmonaires ainsi que les mésothéliomes : l'excès de risque unitaire était alors de 7,2. 10<sup>-4</sup> (2,36. 10<sup>-3</sup> à la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%).

D'autre part, il est rapporté des calculs d'excès de risque effectués à partir d'une approche par Benchmark dose (BMD) suivant les dernières recommandations de l'US EPA (US EPA, 2003). L'approche BMD a été appliquée aux données de Yu et Obersdörster (même dosimétrie décrite ci dessus), même données animales (données du RCC) et même scénario d'exposition.

Le meilleur ajustement a été retenu parmi les différents modèles mathématiques proposés par l'US EPA pour ajustement aux données expérimentales (Weibull, gamma multi-hit, probit, logistic,

quantal ou multistage) ; Le modèle Weibull obtient le meilleur ajustement et répond aux critères d'acceptation de l'US EPA ( $p > 0,1$  et AIC<sup>4</sup> le plus bas possible). Ainsi pour une BMR de 10%, l'extrapolation linéaire à partir de la BMDL ( $28,6 \text{ f/cm}^3$ ) (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%) conduit à un excès de risque unitaire de  $3,5 \cdot 10^{-3}$ .

Sur cette approche BMD, les auteurs ont fait des analyses de sensibilité pour les différents paramètres des modèles (ajustement allométrique, choix du coefficient de dissolution des fibres dans le poumon ou  $K_{\text{dis}}$ , prise en compte ou non des mésothéliomes, modèles mathématiques retenus, niveau retenu de la BMR, 1, 5 ou 10%...).

Ainsi, il est rapporté que les résultats sont insensibles à l'inclusion ou non des mésothéliomes ; les effets critiques retenus sont donc les adénomes et les carcinomes. De plus, les différences sont négligeables entre les volumes respiratoires de 13,5 ou 20L/min (ratio rat/HEC<sup>5</sup> respectivement de 36/5,2 et 36/5,7). Par contre, les modalités de l'ajustement allométrique telle que la charge pulmonaire (en fonction du poids des poumons ou de la surface des poumons) ont une influence sur les calculs d'excès de risque ; le ratio est de 36/5,7 pour l'ajustement en fonction de la surface versus 36/33,8 pour l'ajustement en fonction du poids de poumon sec. De même pour la constante de dissolution, le ratio (calculé sur l'ajustement en termes de poids sec de poumon par exemple) passe de 36/33,8 pour le coefficient in vitro de 0,73 à 36/127 pour le coefficient de  $8 \text{ ng/cm}^3/\text{h}$  ; de plus on obtient un meilleur ajustement aux données avec la constante de dissolution de  $0,73 \text{ ng/cm}^3/\text{h}$  et cette valeur était donc recommandée par les auteurs. Ils concluent que les différentes modélisations BMD ont permis de hiérarchiser les paramètres entre eux en fonction de leur influence sur les résultats finaux ; le choix du modèle et du niveau de confiance apparaît assez peu important, le choix de la BMR (1, 5 ou 10%) d'un niveau intermédiaire et l'ajustement allométrique de la charge pulmonaire sont les plus importants.

---

<sup>4</sup> Akaike Information Criterion

<sup>5</sup> Human Equivalent Concentration

Tableau 5 : Risque associé à une exposition professionnelle de FCR de 1f/cm<sup>3</sup>

EQRS	Données animales	Modèle d'extrapolation	Scénario d'exposition	Excès de risque unitaire de cancer de poumon (Excès de risque relatif à l'exposition d'1f/cm <sup>3</sup> , vie entière)
<b>DECOS 1995</b>	Etude sur les rats : Multidose à long terme + dose maximale tolérée (DMT). (Mast et al. 1995 a, b)	Modèle linéaire multi-étapes	8h/jours, 40 ans	7.10 <sup>-4</sup>
<b>Fayerweather et al. 1997</b>	Etude sur les rats : Multidose à long terme + dose maximale tolérée (DMT). (Mast et al. 1995 a, b)	Modèle linéaire multi-étapes	4h/jour, 5 jours/semaine 50 semaines/an, 40 ans d'exposition sur une durée de vie de 70 ans	3,8 10 <sup>-5</sup>
<b>SII 1998 (et Moolgavkar 1999)</b>	Etude sur les rats : Multidose à long terme + dose maximale tolérée (DMT). (Mast et al. 1995 a, b)	Modèle d'expansion clonale en deux étapes (modèle MKV)	8h/jour 5 jours/semaine 52 semaines/an 30 ans d'exposition (entre l'âge de 20 et 50 ans) Sur une durée de vie de 70 ans	<b>Exponentiel</b> Cohorte ACS non fumeurs 3,7. 10 <sup>-5</sup> (95% IC = 0,9 .10 <sup>-5</sup> ) Cohorte industrie d'acier 1,5.10 <sup>-4</sup> (95% IC = 1,8.10 <sup>-4</sup> ) <b>Quadratique</b> Cohorte ACS non fumeurs 4,1. 10 <sup>-6</sup> (95% IC= 1,2. 10 <sup>-5</sup> ) Cohorte industrie d'acier 1,5. 10 <sup>-4</sup> (95% IC = 1,8 . 10 <sup>-4</sup> ) <b>Linéaire</b> Cohorte ACS non fumeurs 2,7. 10 <sup>-4</sup> (95% IC= 1,5 .10 <sup>-3</sup> ) Cohorte industrie d'acier 1,1.10 <sup>-3</sup> (95% IC = 5,8 .10 <sup>-3</sup> )
<b>Maxim et al, 2003</b>	Etude sur les rats : Multidose à long terme + dose maximale tolérée (DMT). (Mast et al. 1995 a, b)	Modèle linéaire multi étape (LMS model)	8h/jour 5 jours/semaines 50 semaines par an pendant 40 ans	7,2. 10 <sup>-4</sup> (95% IC = 2,36. 10 <sup>-3</sup> )
		Modélisation des données animales par approche BMD (modèle Weibull) puis extrapolation à l'origine linéaire à partir de la BMD (BMR 0,1)	8h/jour 5 jours/semaines 50 semaines par an pendant 40 ans	Ajustement allométrique selon la surface pulmonaire 3,4.10 <sup>-3</sup> (95% IC = 3,5.10 <sup>-3</sup> ) Ajustement allométrique selon le poids sec des poumons 4,6.10 <sup>-4</sup> (95% IC = 4,9.10 <sup>-4</sup> )

## 6.2. Discussion des calculs d'excès de risque

Les principaux résultats sont repris dans le tableau 5.

D'un point de vue mécanistique, aucun des calculs présentés ne prend en compte le rôle confondant d'une d'exposition aux particules (et rôle de la surcharge pulmonaire) ; sur ce point, ces calculs de risque sont plutôt plus protecteurs (car les particules sont présentes par défaut dans les échantillons testés par Mast). De plus, aucun calcul n'a pris en compte les données obtenues sur le hamster (McConnell et al., 1995) alors qu'un taux important de ceux-ci développe des mésothéliomes (42% des hamsters exposés aux RCF1) ; cependant, le hamster n'est pas un très bon modèle pour extrapolation à l'homme (ne développe pas de carcinomes ou d'adénomes pulmonaire lors d'exposition aux fibres).

Tous ces calculs formulent l'hypothèse, qu'à charge pulmonaire égale, on observe les mêmes effets chez le rat et chez l'homme ; c'est-à-dire que l'homme et le rat sont aussi sensibles aux effets des FCR les études cellulaires n'ayant pas mis en évidence de différence notable entre les réponses des cellules de différentes espèces (Maxim and McConnell, 2001; niel Maxim et al., 2003). Ainsi une des principales faiblesses de ces modèles réside dans les incertitudes liées à cette hypothèse.

Pour l'évaluation de la charge pulmonaire, le DECOS n'utilise pas d'ajustement allométrique. L'identification de la charge pulmonaire par dosimétrie telle décrite Moolgavkar et al (sur la base du modèle de Yu) est une amélioration méthodologique par rapport aux calculs de Fayerweather et al, qui n'étaient basés que sur la concentration en fibres inhalées. Il semble que l'ajustement en fonction de la surface des poumons (tel que proposées par Yu et Obersdorster) soit plus approprié qu'un ajustement sur le poids des poumons (tel que proposé par Moolgavkar) pour ces modélisations en raison du mode d'action local retenu pour les FCR (niel Maxim et al., 2003). Dans le même sens, l'US EPA recommande un ajustement allométrique sur la surface pulmonaire dans le cas des particules ayant un effet local (US EPA, 2005).

Pour les scénarios d'exposition, l'excès cumulé de risque de cancer n'a été calculé que jusqu'à l'âge de 70 ans dans toutes les équipes, conduisant à une sous estimation du risque puisqu'une fraction non négligeable des cohortes est susceptible de vivre au-delà de 70 ans.

Actuellement, les guidelines de l'EPA recommandent une modélisation par une approche Benchmark dose par défaut quand le mécanisme d'action de la substance n'est pas totalement élucidé et qu'un modèle mathématique d'extrapolation aux faibles doses basé sur des mécanismes physiologiques ou pharmacodynamiques n'est pas disponible ou n'a pas été retenu (US EPA, 2005) ; cette démarche a été adoptée par le groupe de travail VTR de l'Afsset. Le modèle MKV n'est plus très utilisé en raison de sa complexité. Les modélisations sont généralement effectuées à partir du modèle LMS et de la démarche BMD pour comparaison. A noter que le logiciel fourni par l'US EPA pour le calcul des BMD et extrapolation aux faibles doses contient un modèle multi-étape parmi les modèles mathématiques proposés et dont les résultats sont ensuite comparés (essentiellement en fonction des critères d'ajustement aux données).

## 6.3. Conclusion sur les excès de risque sanitaire

Le tableau 6 reprend les concentrations associées aux excès de risques de cancer du poumon retenus dans la méthodologie du CES VLEP ( $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$ ).

**Tableau 6 : Concentrations associées aux différents excès de risque retenus (exprimés en fibres/cm<sup>3</sup>)**

	SII 1998 (MKV)		Maxim (BMD)		Yu et Oberdörster (LMS)		Maxim (BMD)	
	Ajustement allométrique de la charge sur poids pulmonaire				Ajustement allométrique de la charge sur la surface pulmonaire			
<b>ERI</b>	IC 95%		IC 95%		IC 95%		IC 95%	
<b>10<sup>-4</sup></b>	0,66	0,56	0,22	0,2	0,14	0,04	0,03	<b>0,02</b>
<b>10<sup>-5</sup></b>	0,07	0,06	0,02	0,02	0,01	0,004	0,003	<b>0,002</b>
<b>10<sup>-6</sup></b>	0,007	0,006	0,002	0,002	0,001	0,004	0,0003	<b>0,0002</b>

Selon la méthodologie de l'US-EPA, méthodologie retenue par l'Afsset pour la construction des VTR sans seuil, il est préconisé de retenir la méthode BMD ; de même, l'ajustement allométrique sur la surface pulmonaire est retenue car jugée plus adaptée au mécanisme d'action local des FCR ; par ailleurs, cette approche est plus protectrice.

Il est donc proposé de retenir la modélisation de Maxim et al, 2003 selon les paramètres décrits ci-dessus. Dans le cas des modélisations BMD, la valeur à la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC 95%) correspond à l'extrapolation des données à partir de la BMDL ; c'est généralement cette valeur qui est retenue (et non la valeur centrale de l'intervalle obtenue à partir de l'extrapolation de la BMD).

Selon cette modélisation, les concentrations associées aux différents excès de risque classiquement retenus sont :

- Une concentration de 0,02 fibres/cm<sup>3</sup> correspond à un excès de risque de cancer du poumon de 10<sup>-4</sup>
- Une concentration de 0,002 fibres/cm<sup>3</sup> correspond à un excès de risque de cancer de poumon de 10<sup>-5</sup>
- Une concentration de 0,0002 fibres/cm<sup>3</sup> correspond à un excès de risque de cancer du poumon de 10<sup>-6</sup>

#### 6.4. Valeur limite court terme

Il n'a pas été mis en évidence de toxicité aiguë spécifique aux fibres de FCR. Les effets (irritation des muqueuses par exemple) pouvant survenir ne sont pas spécifiques à ce type de fibre.

#### 6.5. Mention peau

Aucune donnée de pénétration par voie cutanée n'a été retrouvée pour les FCR. La mention peau n'est donc pas retenue.

## 7. Conclusions

Selon la méthodologie du CES VLEP, il n'est pas proposé de VLEP-8h pour un cancérigène sans seuil. Il existe dans la littérature scientifique plusieurs calculs d'excès de risque sanitaire pour les cancers du poumon. Les calculs disponibles pour des scénarii d'expositions professionnelles ont été détaillés dans ce document et le CES VLEP s'est prononcé pour en retenir un, jugé le plus satisfaisant au vu des connaissances actuelles.

Ainsi pour le scénario d'exposition suivant, 8h/jour, 5 jours/semaines, 50 semaines/an pendant 40 ans, les excès de risques individuels de cancers pulmonaires à 70 ans ont été évalués à :

- $10^{-4}$  à une concentration d'exposition de 0,02 fibres/cm<sup>3</sup> ;
- $10^{-5}$  à une concentration d'exposition de 0,002 fibres/cm<sup>3</sup> ;
- $10^{-6}$  à une concentration d'exposition de 0,0002 fibres/cm<sup>3</sup> ;

Le CES tient à préciser que le risque associé à la VLEP-8h actuelle de 0,1fibres/cm<sup>3</sup> est de  $5.10^{-4}$  selon la modélisation retenue.

Enfin le CES tient à rappeler :

- que le principe ALARA<sup>6</sup> doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;
- que, dans la mesure où les données disponibles ne permettent ou ne justifient pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min<sup>7</sup>.

L'attribution d'une mention « Peau » n'est pas retenue.

---

<sup>6</sup> As Low As Reasonably Achievable

<sup>7</sup> Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

## 8. Bibliographie

Afsset. Les fibres minérales artificielles siliceuses. Fibres céramiques réfractaires. Fibres de verre à usage spécial. Evaluation de l'exposition de la population générale et des travailleurs. 2007. 253 av du Général Leclerc 94701 Maisons-Alfort, Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail.

Baan, R. A., and Y. Grosse, 2004, Man-made mineral (vitreous) fibres: evaluations of cancer hazards by the IARC Monographs Programme: Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, v. 553, no. 1-2, p. 43-58.

Barrett, J. C., P. W. Lamb, and R. W. Wiseman, 1989, Multiple mechanisms for the carcinogenic effects of asbestos and other mineral fibers: Environ Health Perspect, v. 81, p. 81-89.

Bellmann, B., H. Muhle, O. Creutzenberg, H. Ernst, R. C. Brown, and P. Sébastien, 2001, Effects of nonfibrous particles on ceramic fiber (RCF1) toxicity in rats: Inhalation Toxicology, v. 13, no. 10, p. 877-901.

Bernstein, D. M., 2007, Synthetic vitreous fibers: a review toxicology, epidemiology and regulations: Crit Rev.Toxicol., v. 37, no. 10, p. 839-886.

Bernstein, D. M., J. M. Riego Sintes, B. K. Ersboell, and J. Kunert, 2001a, Biopersistence of synthetic mineral fibers as a predictor of chronic inhalation toxicity in rats: Inhal.Toxicol., v. 13, no. 10, p. 823-849.

Bernstein, D. M., J. M. Riego Sintes, B. K. Ersboell, and J. Kunert, 2001b, Biopersistence of synthetic mineral fibers as a predictor of chronic intraperitoneal injection tumor response in rats: Inhal.Toxicol., v. 13, no. 10, p. 851-875.

Blake, T., V. Castranova, D. Schwegler-Berry, P. Baron, G. J. Deye, C. Li, and W. Jones, 1998, Effect of fiber length on glass microfiber cytotoxicity: J.Toxicol.Environ.Health A, v. 54, no. 4, p. 243-259.

Bolton, R. E., J. H. Vincent, A. D. Jones, J. Addison, and S. T. Beckett, 1983, An overload hypothesis for pulmonary clearance of UICC amosite fibres inhaled by rats: Br.J.Ind.Med., v. 40, no. 3, p. 264-272.

Brown, R., B. Bellmann, H. Muhle, H. Ernst, G. Pohlmann, and P. Sebastien, 2002, Subchronic studies on man-made vitreous fibres. Toxicity results: Ann Occup Hyg, v. 46, no. suppl. 1, p. 102-104.

Burge, P. S., I. A. Calvert, W. N. Trethowan, and J. M. Harrington, 1995, Are the respiratory health effects found in manufacturers of ceramic fibres due to the dust rather than the exposure to fibres?: Occup Environ Med, v. 52, no. 2, p. 105-109.

Catani, J. et al., 2003, Exposition professionnelle aux fibres céramiques réfractaires : Mesures de prévention lors de l'utilisation: Hygiène et Sécurité au Travail, v. 191, p. 1-24.

Cavallo, D. et al., 2004, Cytotoxic and oxidative effects induced by man-made vitreous fibers (MMVFs) in a human mesothelial cell line: *Toxicology*, v. 201, no. 1-3, p. 219-229.

CIRC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Man-made vitreous fibres. Vol 81. 2002. IARC press.

Cowie, HA, J Beck, P Wild, G Auburtin, C Piekarski, P A Hutchison, M Russell, J P Tomain, J W Cherrie, S Groat, B G Miller, J F Hurley, C A Soutar. Epidemiological research in the European ceramic fibre industry 1994 – 1998 Vol 2. A study of the respiratory health of workers in the RCF industry. Research Report TM/99/01, 1-357. 1999. Edinburgh, Institute of Occupational Medicine.

Cowie, H. A. et al., 2001, An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry: *Occup Environ Med*, v. 58, no. 12, p. 800-810.

Davis, JM, J Addison, R E Bolton, K Donaldson, A D Jones, A Wright. The pathogenic effects of fibrous ceramic aluminium silicate glass administered to rats by inhalation or peritoneal injection. *Biological effects of man-made mineral fibres 2*. 1984. Copenhagen.

DECOS. Man made minerals fibers: health based recommended occupational exposure limits. 1995. The Haag, Netherlands, The Health Council of the Netherlands, Dutch expert Committee on Occupational Standards.

Donaldson, K., and C. L. Tran, 2004, An introduction to the short-term toxicology of respirable industrial fibres: *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 553, no. 1-2, p. 5-9.

Dopp, E., M. Schuler, D. Schiffmann, and D. A. Eastmond, 1997, Induction of micronuclei, hyperdiploidy and chromosomal breakage affecting the centric/pericentric regions of chromosomes 1 and 9 in human amniotic fluid cells after treatment with asbestos and ceramic fibers: *Mutat Res*, v. 377, no. 1, p. 77-87.

Elias, Z., O. Poirot, M. C. Daniere, F. Terzetti, S. Binet, M. Tomatis, and B. Fubini, 2002, Surface reactivity, cytotoxicity, and transforming potency of iron-covered compared to untreated refractory ceramic fibers: *J Toxicol Environ Health A*, v. 65, no. 23, p. 2007-2027.

Everitt, J. I., T. R. Gelzleichter, E. Bermudez, J. B. Mangum, B. A. Wong, D. B. Janszen, and O. R. Moss, 1997, Comparison of pleural responses of rats and hamsters to subchronic inhalation of refractory ceramic fibers: *Environmental Health Perspectives*, v. 105 Suppl 5, p. 1209-1213.

Fayerweather, W. E., J. R. Bender, J. G. Hadley, and W. Eastes, 1997, Quantitative risk assessment for a glass fiber insulation product: *Regul.Toxicol.Pharmacol.*, v. 25, no. 2, p. 103-120.

Gelzleichter, T. R., E. Bermudez, J. B. Mangum, B. A. Wong, J. I. Everitt, and O. R. Moss, 1996a, Pulmonary and pleural responses in Fischer 344 rats following short-term inhalation of a synthetic vitreous fiber. I. Quantitation of lung and pleural fiber burdens: *Fundam.Appl.Toxicol.*, v. 30, no. 1, p. 31-38.

Gelzleichter, T. R., E. Bermudez, J. B. Mangum, B. A. Wong, D. B. Janszen, O. R. Moss, and J. I. Everitt, 1999, Comparison of pulmonary and pleural responses of rats and hamsters to inhaled refractory ceramic fibers: *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, v. 49, no. 1, p. 93-101.

Gelzleichter, T. R., E. Bermudez, J. B. Mangum, B. A. Wong, O. R. Moss, and J. I. Everitt, 1996b, Pulmonary and pleural responses in Fischer 344 rats following short-term inhalation of a synthetic vitreous fiber. II. Pathobiologic responses: *Fundam.Appl.Toxicol.*, v. 30, no. 1, p. 39-46.

Hart, G. A., L. M. Kathman, and T. W. Hesterberg, 1994, In vitro cytotoxicity of asbestos and man-made vitreous fibers: roles of fiber length, diameter and composition: *Carcinogenesis*, v. 15, no. 5, p. 971-977.

Hesterberg, T. W. et al., 1998a, Biopersistence of synthetic vitreous fibers and amosite asbestos in the rat lung following inhalation: *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, v. 151, no. 2, p. 262-275.

Hesterberg, T. W., G. A. Hart, J. Chevalier, W. C. Müller, R. D. Hamilton, J. Bauer, and P. Thevenaz, 1998b, The importance of fiber biopersistence and lung dose in determining the chronic inhalation effects of X607, RCF1, and chrysotile asbestos in rats: *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 153, no. 1, p. 68-82.

INSERM. Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. Expertise collective. 1999. Editions INSERM.

Leanderson, P., P. Söderkvist, and C. Tagesson, 1989, Hydroxyl radical mediated DNA base modification by manmade mineral fibres: *British Journal of Industrial Medicine*, v. 46, no. 7, p. 435.

LeMasters, G. K., J. Lockey, C. Rice, R. McKay, K. Hansen, J. Lu, L. Levin, and P. Gartside, 1994, Radiographic changes among workers manufacturing refractory ceramic fibre and products: *Ann Occup Hyg*, v. 38, no. Suppl 1, p. 745-751.

LeMasters, G. K., J. E. Lockey, L. S. Levin, R. T. McKay, C. H. Rice, E. P. Horvath, D. M. Papes, J. W. Lu, and D. J. Feldman, 1998, An industry-wide pulmonary study of men and women manufacturing refractory ceramic fibers: *Am.J.Epidemiol.*, v. 148, no. 9, p. 910-919.

LeMasters, G. K., J. E. Lockey, J. H. Yiin, T. J. Hilbert, L. S. Levin, and C. H. Rice, 2003, Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fibers: *J Occup Environ Med*, v. 45, no. 4, p. 440-450.

Lockey, J. E., G. K. LeMasters, L. Levin, C. Rice, J. Yiin, S. Reutman, and D. Papes, 2002, A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry: *Chest*, v. 121, no. 6, p. 2044-2051.

Lockey, J. E., G. K. LeMasters, C. H. Rice, K. Hansen, L. S. Levin, R. Shipley, H. Spitz, and J. Wiot, 1996, Refractory ceramic fiber exposure and pleural plaques: *Am J Respir Crit Care Med*, v. 154, no. 5, p. 1405-1410.

Lockey, J. E., L. S. Levin, G. K. LeMasters, R. T. McKay, C. H. Rice, K. R. Hansen, D. M. Papes, S. Simpson, and M. Medvedovic, 1998, Longitudinal estimates of pulmonary function in refractory ceramic fiber manufacturing workers: *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, v. 157, no. 4 Pt 1, p. 1226-1233.

Luoto, K., M. Holopainen, K. Karppinen, M. Perander, and K. Savolainen, 1994a, Dissolution of man-made vitreous fibers in rat alveolar macrophage culture and Gamble's saline solution: influence of different media and chemical composition of the fibers: *Environ.Health Perspect.*, v. 102 Suppl 5, p. 103-107.

Luoto, K., M. Holopainen, and K. Savolainen, 1994b, Scanning electron microscopic study on the changes in the cell surface morphology of rat alveolar macrophages after their exposure to man-made vitreous fibers: *Environ.Res.*, v. 66, no. 2, p. 198-207.

Mast, R. W., T. W. Hesterberg, L. R. Glass, E. E. McConnell, R. Anderson, and D. M. Bernstein, 1994, Chronic inhalation and biopersistence of refractory ceramic fiber in rats and hamsters: *Environ.Health Perspect.*, v. 102 Suppl 5, p. 207-209.

Mast, R. W., L. D. Maxim, M. J. Utell, and A. M. Walker, 2000a, Refractory ceramic fiber: toxicology, epidemiology, and risk analyses--a review: *Inhal.Toxicol.*, v. 12, no. 5, p. 359-399.

Mast, R. W. et al., 1995a, Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male fischer 344 rats: *Inhal Toxicol*, v. 7, no. 4, p. 425-467.

Mast, R. W., E. E. McConnell, T. W. Hesterberg, J. Chevalier, P. Kotin, P. Thevenaz, D. M. Bernstein, W. C. Miller, and R. Anderson, 1995b, Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male fisher 344 rats: *Inhal Toxicol*, v. 7, p. 469-502.

Mast, R. W., C. P. Yu, G. Oberdörster, E. E. McConnell, and M. J. Utell, 2000b, A retrospective review of the carcinogenicity of refractory ceramic fiber in two chronic fischer 344 rat inhalation studies: an assessment of the MTD and implications for risk assessment: *Inhalation Toxicology*, v. 12, no. 12, p. 1141-1172.

Maxim, L. D., J. N. Allshouse, J. E. Deadman, C. Kleck, M. Kostka, D. Webster, P. Class, and P. Sebastien, 1998, CARE - A European programme for monitoring and reducing refractory ceramic fibre dust at the workplace: initial results: *Gefahrstoffe- Reinhaltung der Luft*, v. 58, p. 97-103.

Maxim, L. D., R. W. Mast, M. J. Utell, C. P. Yu, P. M. Boymel, B. K. Zoitos, and J. E. Cason, 1999, Hazard assessment and risk analysis of two new synthetic vitreous fibers: *Regul.Toxicol.Pharmacol.*, v. 30, no. 1, p. 54-74.

Maxim, L. D., and E. E. McConnell, 2001, Interspecies Comparisons of the Toxicity of Asbestos and Synthetic Vitreous Fibers: A Weight-of-the-Evidence Approach: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 33, no. 3, p. 319-342.

Maxim, L. D., J. G. Hadley, R. M. Potter, and R. Niebo, 2006, The role of fiber durability/biopersistence of silica-based synthetic vitreous fibers and their influence on toxicology: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 46, no. 1, p. 42-62.

McConnell, E. E., R. W. Mast, T. W. Hesterberg, J. Chevalier, P. Kotin, D. M. Bernstein, P. Thevenaz, L. R. Glass, and R. Anderson, 1995, Chronic Inhalation Toxicity of a Kaolin-Based Refractory Ceramic Fiber in Syrian Golden Hamsters: *Inhal Toxicol*, v. 7, no. 4, p. 503-532.

Moolgavkar, S. H., E. G. Luebeck, J. Turim, and L. Hanna, 1999, Quantitative assessment of the risk of lung cancer associated with occupational exposure to refractory ceramic fibers: *Risk Anal.*, v. 19, no. 4, p. 599-611.

Muhle, H., and B. Bellmann, 1997, Significance of the biodurability of man-made vitreous fibers to risk assessment: *Environmental Health Perspectives*, v. 105, no. Suppl 5, p. 1045.

Nejjari, A., J. Fournier, H. Pezerat, and P. Leanderson, 1993, Mineral fibres: correlation between oxidising surface activity and DNA base hydroxylation: *British Journal of Industrial Medicine*, v. 50, no. 6, p. 501.

niel Maxim, L., C. P. Yu, G. Oberdörster, and M. J. Utell, 2003, Quantitative risk analyses for RCF: survey and synthesis: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 38, no. 3, p. 400-416.

NIOSH. Occupational exposure to refractory ceramic fibers. 2006-123. 2006. Cincinnati, NIOSH publications dissemination.

Nordic Expert Group. 121.Refractory Ceramic Fibres. Vidar Skaug. 1996. 17184 Solna, Sverige, Arbetslivsinstitutet.

Okayasu, R., L. Wu, and T. K. Hei, 1999, Biological effects of naturally occurring and man-made fibres: in vitro cytotoxicity and mutagenesis in mammalian cells: *Br J Cancer*, v. 79, no. 9-10, p. 1319-1324.

Peto, R., A. D. Lopez, J. Boreham, M. Thun, and C. Heath, Jr., 1992, Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics: *Lancet*, v. 339, no. 8804, p. 1268-1278.

Pott, F., M. Roller, K. Kamino, and B. Bellmann, 1994, Significance of durability of mineral fibers for their toxicity and carcinogenic potency in the abdominal cavity of rats in

comparison with the low sensitivity of inhalation studies: Environ.Health Perspect., v. 102 Suppl 5, p. 145-150.

RCFC. Refractory ceramic fiber. Report presented to the ACGIH Committee on Threshold Limit Values for Chemical and Physical Agents. 1998. Washington DC, Refractory Ceramic Fibers Coalition.

Rodelsperger, K., and H. J. Woitowitz, 1995, Airborne fibre concentrations and lung burden compared to the tumour response in rats and humans exposed to asbestos: Ann.Occup.Hyg., v. 39, no. 5, p. 715-725.

Rossiter, C. E., and J. R. Chase, 1995, Statistical analysis of results of carcinogenicity studies of synthetic vitreous fibres at Research and Consulting Company, Geneva: Ann Occup Hyg, v. 39, no. 5, p. 759-769.

Rossiter, C. E., J. C. Gilson, G. Sheers, H. F. Thomas, W. N. Trethowan, J. W. Cherrie, and J. M. Harrington, 1994, Refractory ceramic fibre production workers: analysis of radiograph readings: Ann Occup Hyg, v. 38, p. 731-738.

Rutten, A. A., E. Bermudez, J. B. Mangum, B. A. Wong, O. R. Moss, and J. I. Everitt, 1994, Mesothelial cell proliferation induced by intrapleural instillation of man-made fibers in rats and hamsters: Fundam Appl Toxicol, v. 23, no. 1, p. 107-116.

Searl, A., D. Buchanan, R. T. Cullen, A. D. Jones, B. G. Miller, and C. A. Soutar, 1999, Biopersistence and durability of nine mineral fibre types in rat lungs over 12 months: The Annals of Occupational Hygiene, v. 43, no. 3, p. 143-153.

Smith, D. M., L. W. Ortiz, R. F. Archuleta, and N. F. Johnson, 1987, Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres: Ann.Occup.Hyg., v. 31, no. 4B, p. 731-754.

Tran, C. L., A. D. Jones, R. T. Cullen, and K. Donaldson, 1997, Overloading of clearance of particles and fibres: The Annals of Occupational Hygiene, v. 41, no. Supplement 1, p. 237-243.

Trethowan, W. N., P. S. Burge, C. E. Rossiter, J. M. Harrington, and I. A. Calvert, 1995, Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres: Occup Environ Med, v. 52, no. 2, p. 97-104.

US EPA. Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/6000/P 92/300C. 1996. Washington DC, Office of Research and Development. US Environmental Protection Agency.

US EPA. Final draft. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. NCEA-F-0644A. 2003. Washington DC, Office of Research and Development. US Environmental Protection Agency.

US EPA. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F. 2005. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.

Walker, A. M., L. D. Maxim, and M. Utell, 2002, Risk analysis for mortality from respiratory tumors in a cohort of refractory ceramic fiber workers: Regul Toxicol Pharmacol, v. 35, no. 1, p. 95-104.

Yegles, M., X. Janson, H. Y. Dong, A. Renier, and M. C. Jaurand, 1995, Role of fibre characteristics on cytotoxicity and induction of anaphase/telophase aberrations in rat pleural mesothelial cells in vitro: correlations with in vivo animal findings: Carcinogenesis, v. 16, no. 11, p. 2751-2758.

Yu, C. P., Y. J. Ding, L. Zhang, G. Oberdörster, R. W. Mast, D. Maxim, and M. J. Utell, 1996, A clearance model of refractory ceramic fibers (RCF) in the rat lung including fiber dissolution and breakage: Journal of Aerosol Science, v. 27, no. 1, p. 151-159.

Yu, C. P., Y. J. Ding, L. Zhang, G. Oberdorster, R. W. Mast, L. D. Maxim, and M. J. Utell, 1997, Retention modeling of refractory ceramic fibers (RCF) in humans: Regul.Toxicol.Pharmacol., v. 25, no. 1, p. 18-25.

## 9. Annexes de la partie A

### ANNEXE 1 : Etudes relatives à l'inhalation chronique de fibres céramiques réfractaires chez l'animal (extrait document NIOSH 2006)

Références	Espèces animales	Nombre et sexe par groupe	Doses	Dimensions des fibres	Incidences tumorales
Davis et al 1984	Rats Wistar  <u>Exposition</u> corps entier - 7 h./jour - 5jrs / semaine - durée 12 mois	48 sexe non mentionné	95 fibres/ml	L : < 3 µm (90%) D : <0,3µm (90%)  Rapport : Poussières/ fib. 4/1	8 tumeurs pulmonaires (17%) dont 1 adénome 3 cancers bronchoalvéolaires 4 histiocytomes  16 tumeurs non pulmonaires dont 8 bénignes, 8 malignes, Mésotéliome péritonéal : 1
		40 sexe non mentionné	Contrôle		Tumeurs pulmonaires : néant Tumeurs non pulmonaires 11 bénignes 9 malignes
Références	Espèces animales	Nombre et sexe par groupe	Doses	Dimensions des fibres	Incidences tumorales
Mast et al 1995 (a)	Rats Fischer 344  <u>Exposition :</u> Nasale seule - 6heures/jours - 5jours/semaines - durée 24 mois <u>Période d'observation :</u> 30 mois (soit jusqu'à 6 mois après exposition)	123 mâles	<b>RCF1</b> 234 fibres /ml 187 fibres (OMS) /ml 29,1 mg/m <sup>3</sup>	L moyen 22,3µm D moyen 0,98µm	Tumeurs du poumon : 16 dont 8 adénomes 8 carcinomes Mésotéliomes : 2
		121 mâles	<b>RCF2</b> 268 fibres /ml 220 fibres (OMS) /ml 28,9 mg/m <sup>3</sup>	L moyen 18,7 µm D moyen 1,07 µm	Tumeurs du poumon : 9 dont 4 adénomes 5 carcinomes Mésotéliomes pleuraux : 3
		121 mâles	<b>RCF3</b> 213 fibres /ml 182 fibres (OMS) /ml 29,2 mg/m <sup>3</sup>	L moyen 24,2 µm D moyen 1,05 µm	Tumeurs du poumon : 19 dont 10 adénomes 9 carcinomes Mésotéliomes pleuraux : 2
		118 mâles	<b>RCF4</b> 206 fibres /ml 153 fibres (OMS) /ml 30,1 mg/m <sup>3</sup>	L moyen 12,7 µm D moyen 1,38 µm	Tumeurs du poumon : 4 dont 2 adénomes 2 carcinomes Mésotéliome pleural : 1
		130 mâles	Air uniquement	NA	Tumeurs du poumon 2 dont 2 adénomes

<b>Mast et al 1995 (b)</b>	<b>Rats</b> Fischer 344  <i>Exposition :</i> Nasale seule -6 h./jour -5jrs / semaine -durée 24 mois -sacrifice 30 mois  Groupes de 3 à 6 rats sacrifiés à 3, 6, 9, 12, 15, 18 et 24 mois Groupes de 3 à 6 rats extraits de l'air contaminé et maintenus en vie jusqu'au 24 <sup>e</sup> mois	131 mâles	<b>RCF1</b> 36 fibres /ml 26 fibres (OMS) /ml ( 3mg/m <sup>3</sup> )	L moyen 19,88 µm D moyen 1,03 µm	<b>Tumeurs du poumon 2</b> dont 2 adénomes
		134 mâles	91 fibres /ml 75 fibres (OMS) /ml (8,8mg/m <sup>3</sup> )	L moyen 20,54 µm D moyen 1,04 µm	<b>Tumeurs du poumon : 5</b> dont 4 adénomes 1 carcinome <b>Mésothéliome pleural : 1</b>
		132 mâles	162 fibres /ml 120 fibres (OMS) /ml (16,5mg/m <sup>3</sup> )	L moyen 20,11 µm D moyen 1,06 µm	<b>Tumeurs du poumon : 2</b> dont 1 adénome 1 carcinome
		132 mâles	Air uniquement	NA	<b>Tumeur du poumon : 1</b> Dont 1 adénome
<b>Références</b>	<b>Espèces animales</b>	<b>Nombre et sexe par groupe</b>	<b>Doses</b>	<b>Dimensions des fibres</b>	<b>Incidences tumorales</b>
<b>Mc Connell et al 1995</b>	<b>Hamster Syrien doré</b>  <i>Exposition :</i> Nasale seule 6 heures/jour 5 jours/sem 18 mois  Sacrifice à 20 mois	102 mâles	<b>RCF1</b> 256 fibres /ml 215 fibres (OMS) /ml 30mg/m <sup>3</sup>	L moyen 22,12 µm D moyen 0,94 µm	<b>Mésothéliomes pleuraux : 42</b>
		49 mâles	<b>Chrysotile Canada</b> 8,4x10 <sup>4</sup> fibres /ml 3x10 <sup>3</sup> fibres (OMS) /ml 10mg/ m <sup>3</sup>	L moyen 1,68 µm D moyen 0,09 µm	<b>Aucune</b>
		106 mâles	Contrôles négatifs	NA	<b>Aucune</b>

<b>Smith et al 1987</b>	<i>Rats Osborne Mendel</i>  <i>Exposition : Nasale seule -6 h./jour -5jrs / semaine -durée 24 mois</i>	55 <i>femelles</i>	<b>FCRs (fibrefrax)</b> 200 fibres /ml 10,8 mg/m <sup>3</sup>	<i>L moyen géom : 25µm D moyen géom : 0,9 µm</i>	<b>Aucune</b>
		57 <i>femelles</i>	<b>Crocidolite</b> 3000 fibres /ml 7 mg/m <sup>3</sup>	<i>L &lt;5µm (95%)</i>	<b>Mésothéliome pleural : 1 Tumeurs bronchoalvéolaires :2</b>
		59 <i>femelles</i>	<i>Chambre de contrôle</i>	<i>NA</i>	<b>Aucune</b>
		125 <i>femelles</i>	<i>Pièce de contrôle</i>	<i>NA</i>	<b>Aucune</b>

<b>Références</b>	<b>Espèces animales</b>	<b>Nombre et sexe par groupe</b>	<b>Doses</b>	<b>Dimensions des fibres</b>	<b>Incidences tumorales</b>
<b>Smith et al 1987</b>	<i>Hamster Syrien doré</i>  <i>Exposition : Nasale seule -6 h./jour -5jrs / semaine -durée 24 mois</i>	70 mâles	<b>FCRs (fibrefrax)</b> 200 fibres /ml 10,8 mg/m <sup>3</sup>	<i>L moyen géom : 25µm D moyen géom : 0,9 µm</i>	<b>Mésothéliome pleural : 1</b>
		58 mâles	<b>Crocidolite</b> 3000 fibres /ml 7 mg/m <sup>3</sup>	<i>L &lt;5µm (91%)</i>	<b>Aucune</b>
		58 mâles	<i>Chambre de contrôle</i>	<i>NA</i>	<b>Tumeurs bronchoalvéolaires :2</b>
		112 mâles	<i>Pièce de contrôle</i>	<i>NA</i>	<b>Aucune</b>

**ANNEXE 2 : Occurrence des fibroses chez le rat en fonction de la concentration d'exposition aux FCR (données issues de Mast 1995a et b)**

Dose fibres WHO /cc	Durée d'exposition				
	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
RCF1 26 f/cc	-	-	-	-	-
RCF1 75 f/cc	-	-	+	+	+
RCF1 120 f/cc	-	-	+	+	+
RCF1 187 f/cc	-	+	+	+	+

+ : présence de fibrose irréversible  
D'après Mast RW (1995 a et b)

### ANNEXE 3 : Prévalence des plaques pleurales dans la cohorte américaine (données issues de l'étude de Lockey et al, 1996) (Tableau extrait de la synthèse du NIOSH 2006)

Reference	Study design and population	Evaluation methods	Results			Comments	
Lockey et al. 1996 (U.S. study)	<p><b>Cohort study:</b> 652 workers (a) who were employed between 10/87 and 12/91 or who had ≥1 year of employment in the RCF division at one of two plant sites, and (b) who completed an occupational history and provided posterior-anterior and two oblique chest X-rays.</p> <p><b>Nested case-control study:</b> 17 cases of pleural plaque matched to 3 controls by sex and employment status (current or former worker; production or nonproduction)</p>	<p><b>Health:</b> Occupational history interview, information about work/home asbestos exposure; chest X-rays.</p> <p><b>Exposure:</b> Estimated concentrations of fiber exposure for each job using historical plant process, design and engineering controls, and sampling data plus worker interviews [Rice et al. 1994, 1996].</p> <p><b>Exposure:</b> Controls and cases reinterviewed with additional questions regarding asbestos exposure (application, manipulation, and distance from exposure). Asbestos exposure categorized (rating index = high, medium, low) from interview data.</p>	<b>Radiographic analyses</b>			<p>In the cohort study, 20 cases of pleural plaque were identified in the cohort: 18 production workers and 2 nonproduction workers.</p> <p>In three logistic regression models, pleural plaques were associated (<math>P&lt;0.001</math>) with years since first RCF production job, duration of RCF production jobs, and cumulative fiber-months/cm<sup>3</sup>.</p> <p>18 of 20 cases were reinterviewed; 17 were included in the case-control study. One was deceased, one refused interview, and one with asbestos exposure was excluded.</p>	
			<b>Plaque prevalence</b>				
			<b>Item</b>	<b>(%)</b>	<b>OR<sup>†</sup></b>		<b>95% CI</b>
			Years since first RCF production job:				
			0 <sup>‡</sup>	0.9	1.0		—
			>0–10	1.7	1.4		0.2, 10.3
			>10–20	2.8	2.2		0.4, 11.2
			>20	12.5	9.5		1.9, 48.2
			Years of RCF employment:				
			0	0.9	1.0		—
			>0–10	1.4	1.1		0.2, 6.1
			>10–20	7.4	6.1		1.2, 29.7
			>20	26.3	22.3		3.6, 137.0
Cumulative fiber-months/cm <sup>3</sup> :							
>0–15	0.3	1.0	—				
>15–45	5.3	15.4	1.9, 125.4				
>45–135	6.4	21.3	2.6, 176.2				
>135	7.8	24.2	2.6, 224.9				
Case-controls:							
Years since first RCF production job	—	1.2	1.0, 1.5				
Cumulative RCF fiber-months/cm <sup>3</sup> (log):							
Adjusted for years since first asbestos exposure	—	2.8	1.3, 5.8				
Adjusted for asbestos rating index	—	3.8	1.5, 9.9				

\*Abbreviations: CI=confidence interval; P=probability; OR=odds ratio; RCFs=refractory ceramic fibers.

<sup>†</sup>All but last entry are adjusted for years since first asbestos exposure. Last entry is adjusted for asbestos rating index, as indicated.

<sup>‡</sup>Nonproduction workers.

(Continued)

**ANNEXE 4 : Prévalence des plaques pleurales dans la cohorte américaine (données issues de l'étude de Lockey et al, 2002)****Table 3—Relation Between Duration, Latency, and Cumulative Fiber Exposure and Pleural Changes Adjusted for Asbestos Exposure and Age\***

Exposure Metrics	Pleural Changes, No. Subjects, (% Subjects)	No. Subjects	OR (95% CI)
RCF production duration (all plants, n = 1,008), yr			
0–10	10 (1.6)	645	
> 10–20	12 (4.0)	301	2.5 (1.0–6.1)
> 20	5 (8.1)	62	3.2 (0.9–9.7)
RCF production latency (all plants, n = 1,008), yr			
0–10	3 (0.8)	388	
> 10–20	8 (1.9)	419	2.2 (0.6–10.5)
> 20	16 (8.0)	201	7.4 (2.3–32.6)
Cumulative exposure (two plants, n = 637) fiber-mo/cm <sup>3</sup> †			
> 0–15	3 (1.1)	265	
> 15–45	4 (2.5)	163	2.2 (0.5–11.8)
> 45–135	8 (5.4)	148	5.6 (1.5–28.1)
> 135	6 (9.8)	61	6.0 (1.4–31.0)

\*Asbestos duration and age ( $\leq 50$  yr,  $> 50$  yr) were significant in all exposure models.

†Excludes 371 workers from three plant locations with no previous fiber exposure data.

**PARTIE B - Rapport d'évaluation  
des méthodes de mesure des  
niveaux d'exposition sur le lieu de travail**

## 1. **Présentation et discussion des méthodes de mesure (prélèvement/analyse)**

Le groupe de travail mis en place par l'Afsset et chargé de mener l'expertise relative à l'évaluation des expositions de la population générale et des travailleurs aux fibres minérales artificielles siliceuses a recensé et décrit les différentes méthodes de comptage et d'identification des fibres (Afsset, 2007) qui sont les suivantes :

- Méthode 1 : la microscopie optique à contraste de phase (MOCP)
- Méthode 2 : la microscopie électronique à transmission analytique avec observation des fibres après destruction complète du filtre de prélèvement (MET indirecte)
- Méthode 3 : la microscopie électronique à transmission analytique avec observation directe des fibres (MET directe)
- Méthode 4 : la microscopie électronique à balayage analytique (MEBA)
- Méthode 5 : la microscopie optique à lumière polarisée (MOLP)

Bien que principalement dédiées à la mesure de la concentration en fibres d'amiante dans l'air des lieux de travail, ou en environnement général (extérieur et intérieur des bâtiments lors de travaux de rénovation, de démolition ou de maintenance), ces méthodes peuvent être adaptées à la mesure des concentrations des FCR au poste de travail des opérateurs.

Les protocoles suivants mettent en œuvre ces différentes méthodes (source Afsset 2007 et Afsset 2009) :

Protocole de prélèvement et analyse	Type de microscope	Préparation de l'échantillon	Grossissement de comptage	Critère de comptage des fibres (longueur L, diamètre d) (µm)			diamètre minimum mesurable (µm)	Méthode d'identification des fibres	Type d'information
				L/d	L	d			
HSE – MDHS 59 : 1988 Gaudichet et al., 1989	MOLP	Indirecte	200 - 400	≥ 3	> 5		1	morphologie optique (isotropie, indice de réfraction, biréfringence...)	concentration numérique
XP X 43-269 : 2002 WHO : 1997 ISO/DIS 8672 : 1993 HSE - MDHS 39/4 : 1995 NIOSH 7400 B : 1994 (*) IRSST 243 : 1995	MOCP	Directe	400-500	≥ 3	> 5	< 3	0,2	-	concentration numérique
≥ 5									
ISO 14966 : 2002 VDI - 3492 : 1994	MEB		2000	≥ 3				morphologie composition élémentaire par EDXA <sup>8</sup>	
2000 - 2500									
ISO 10312 : 1995 ISO 13794 : 1999 NFX 43-050 : 1996	MET	Indirecte	20000	≥ 5	> 0,5		0,01	morphologie composition élémentaire par EDXA cristallographie par SAED <sup>9</sup>	concentration numérique taille type
5000			≥ 3	> 5	0,03				
			10000	≥ 3	> 5		0,03		
			20000- 30000	≥ 3	> 0,5		0,01		

(\*) : le protocole NIOSH 7400 n'impose pas un critère de comptage sur le diamètre

Les critères issus de la norme EN 482:2006, permettant de classer les méthodes de prélèvement/analyse des substances chimiques dans la catégorie 1 des méthodes reconnues et validées ou dans la catégorie 2 des méthodes indicatives, ne sont, dans leur ensemble, pas adaptés aux cas des fibres.

Cette méthode de classement ne sera donc pas utilisée dans ce document.

<sup>8</sup> EDXA : spectrométrie en dispersion d'énergie de rayons X (energy dispersive X-ray analysis)

<sup>9</sup> SAED : diffraction électronique en aire sélectionnée (selected area electron diffraction)

Il sera par contre fait appel au jugement d'expert afin de comparer l'efficacité des différentes méthodes au regard de l'évaluation de l'exposition professionnelle aux FCR.

### 1.1. Méthode 1 : Microscopie optique à contraste de phase

La méthode MOCP correspondant à la norme AFNOR XP X 43-269 : 2002 (France), est la méthode réglementaire pour mesurer les expositions professionnelles aux fibres d'amiante. Ses caractéristiques essentielles sont :

- Prélèvement sur membrane en ester de cellulose quadrillé de diamètre 25 mm
- Débit de 1 à 6 L/min
- Durée de prélèvement fonction de la concentration attendue en fibres
- La membrane est transparisée après prélèvement, puis observée au microscope optique à contraste de phase (MOCP). Le grossissement utilisé est de 400 à 500
- Les fibres dénombrées sont de dimension  $L > 5 \mu\text{m}$ ,  $D < 3 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$  où  $L$  est la longueur et  $D$  le diamètre de la fibre. La sensibilité de la méthode ne permet de prendre en compte que les fibres de diamètre supérieur à  $0,4 \mu\text{m}$  ou à  $0,25 \mu\text{m}$  si l'on dispose d'un équipement additionnel tel qu'un capteur numérique CCD
- La limite inférieure de détection pour un prélèvement de 8 heures est en théorie de  $0,01 \text{ f/cm}^3$  pour un prélèvement de 8 h (en pratique :  $0,1 \text{ f/cm}^3$ )
- La méthode ne permet pas d'identifier la nature des fibres
- Les résultats sont exprimés en nombre de fibres par  $\text{cm}^3$  d'air prélevé

### 1.2. Méthode 2 : Microscopie électronique à transmission analytique – méthode indirecte

La méthode META indirecte correspondant à la norme AFNOR NF X 43-050 : 1996 (France), est la méthode réglementaire pour mesurer la concentration en fibres d'amiante dans l'environnement général (pour mesurer les empoussièrtements dans les immeubles bâtis). Ses caractéristiques essentielles sont :

- Prélèvement sur membrane en ester de cellulose de diamètre 37 ou 47 mm, avec une tête de prélèvement permettant de prélever au moins la fraction thoracique
- Débit fonction de la tête de prélèvement :  $5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  si l'on utilise un système support filtre d'aérosol standard avec un orifice de diamètre 7 mm, ou  $7 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  si l'on utilise un système sélecteur de la fraction thoracique de l'aérosol (système CATHIA)
- Durée de prélèvement : 8 heures / jour pendant 5 jours
- La membrane, ou une partie de la membrane, est calciné après prélèvement dans un four à plasma d'oxygène. Les particules sont ensuite récupérées dans l'eau puis, après agitation manuelle, filtrées sur un filtre en polycarbonate préalablement recouvert d'une couche de carbone. Après filtration, les particules récupérées sont recouvertes d'une seconde couche de carbone. Le filtre en polycarbonate est dissout au moyen d'un solvant.

Les fibres et particules sont recueillies sur des grilles pour observation au microscope électronique à transmission.

- Les fibres dénombrées sont de dimension  $L > 5 \mu\text{m}$ ,  $D < 3 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$  où  $L$  est la longueur et  $D$  le diamètre de la fibre. Notons que la MET est une méthode beaucoup plus sensible que la MOCP du fait de sa haute résolution permettant l'observation d'objets bien inférieurs à  $0,01 \mu\text{m}$  de diamètre et qu'elle permet de compter les fibres de longueur supérieure à  $0,5 \mu\text{m}$ .
- La limite inférieure de détection pour un prélèvement de  $6 \text{ m}^3$  d'air en appliquant la norme NFX 43-050 est de  $0,3 \text{ f.L}^{-1}$ .
- La méthode permet de répartir les fibres en différentes classes sur la base d'observations morphologiques, de diagrammes de diffraction électronique (SAED) et des spectres d'analyse en dispersion d'énergie des rayons X (EDXA).
- Les résultats sont exprimés en nombre de fibres par litre d'air prélevé

### **1.3. Méthode 3 : Microscopie électronique à transmission analytique – méthode directe**

Même méthode que la méthode 2 mais par voie directe :

- La membrane de prélèvement est traitée directement après un léger passage au four à plasma.
- L'observation des fibres est effectuée sur une réplique au carbone de la surface du filtre. Cela nécessite un chargement optimum du dépôt sur le filtre. La norme ISO 10312 impose que le dépôt de poussières sur la grille d'observation ne couvre pas plus de 10% de sa surface, un chargement excessif rendant difficile l'observation des fibres. Cet inconvénient est d'autant plus important que les fibres sont courtes.

### **1.4. Méthode 4 : Microscopie électronique à balayage analytique**

La microscopie électronique à balayage (MEB) couplée à un spectromètre en dispersion d'énergie de rayons X (EDXA) permet d'analyser les fibres sur la base de leur aspect morphologique et de leur composition chimique élémentaire. Bien que principalement dédiée à la mesure de la concentration en fibres d'amiante dans les bâtiments lors de travaux de rénovation, de démolition ou de maintenance, elle peut être adaptée à la mesure des concentrations de FCR au poste de travail des opérateurs.

- Prélèvement sur membrane en ester de cellulose ou en polycarbonate pré-métallisé à l'or
- La lecture du filtre est directe
- L'analyse ne permet pas une identification spécifique de la nature des fibres
- Les fibres dénombrées sont de dimension  $L > 5 \mu\text{m}$ ,  $D < 3 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$  où  $L$  est la longueur et  $D$  le diamètre de la fibre. Notons que l'observation, l'analyse et le comptage sont effectués à un grossissement d'au moins  $\times 2000$ . A  $\times 2000$  de grossissement, le

diamètre minimum des fibres détectables et analysables en routine est de l'ordre de 0,2  $\mu\text{m}$ . En dessous de ce diamètre, cette technique pose des problèmes de résolution

## 1.5. Méthode 5 : Microscopie optique à lumière polarisée

Cette méthode a été adaptée de la méthode MET indirecte (Gaudichet et al., 1989) :

- Prélèvement sur membrane en cellulose de 0,45  $\mu\text{m}$  de porosité
- Débit : 5 L/min
- Durée de prélèvement : plusieurs jours
- La membrane est incinérée après prélèvement à basse température dans un four à plasma afin de détruire le filtre et les particules organiques. Les cendres reprises en phase liquide sont filtrées sur une membrane de cellulose, transparisée puis montée entre lame et lamelle pour observation à un grossissement de 200.
- Les fibres dénombrées sont de dimension  $L > 5 \mu\text{m}$  et  $L/D > 3$  où  $L$  est la longueur et  $D$  le diamètre de la fibre. En pratique, cette technique est limitée aux fibres de diamètre  $> 1 \mu\text{m}$  (HSE MDHS 87 : 1998).
- La sensibilité analytique est de l'ordre de 0,1  $\text{f.m}^{-3}$ .

## 1.6. Comparaison des méthodes

Le tableau suivant fait état des performances comparées de chacune des méthodes MOCP, META indirecte, META directe, MEBA et MOLP en ce qui concerne la métrologie professionnelle des fibres en faisant apparaître les points forts et les points faibles de chacune d'elles.

	Points forts	Points faibles
<b>Méthode 1 MOCP</b>	<p>Méthode de référence pour l'évaluation des expositions professionnelles aux fibres "OMS" de dimensions :</p> <p><math>L &gt; 5 \mu\text{m}</math>, <math>D &lt; 3 \mu\text{m}</math> et <math>L/D &gt; 3</math></p> <p>Cette méthode permet d'effectuer des prélèvements individuels représentatifs de l'exposition de l'opérateur.</p> <p>Méthode simple d'emploi et peu coûteuse</p>	<p>Ne permet pas l'identification de la nature des fibres</p> <p>Les fibres de diamètre <math>&lt; 0,25 \mu\text{m}</math> ne sont pas observables.</p> <p>Cette méthode de comptage prend en compte des fragments de clivage s'ils ont les dimensions requises</p>
<b>Méthode 2 META indirecte</b>	<p>Permet d'identifier (composition élémentaire chimique et structure cristalline) les fibres et de les compter</p> <p>L'observation d'objets de diamètre <math>&lt; 0,01 \mu\text{m}</math> est possible en routine, la résolution maximale du MET étant d'environ <math>0,0002 \mu\text{m}</math></p> <p>Permet de compter les fibres de longueur <math>&gt; 0,5 \mu\text{m}</math></p> <p>La durée du prélèvement peut être importante (si le filtre est trop chargé, il est possible de n'en analyser qu'une partie)</p>	<p>Perte de fibres et modification possibles de la répartition en taille pendant la préparation.</p> <p>La longueur des fibres de FCR allant de quelques <math>\mu\text{m}</math> à quelques cm, l'observation de ces fibres en META est inadaptée</p> <p>Méthode complexe et très coûteuse (tant en investissement qu'en fonctionnement)</p>
<b>Méthode 3 META directe</b>	<p>Permet d'identifier (composition élémentaire chimique et structure cristalline) les fibres et de les compter</p> <p>L'observation d'objets de diamètre <math>&lt; 0,01 \mu\text{m}</math> est possible en routine, la résolution maximale du MET étant d'environ <math>0,0002 \mu\text{m}</math></p> <p>Permet de compter les fibres de longueur <math>&gt; 0,5 \mu\text{m}</math></p> <p>L'aérosol n'est pas perturbé pendant l'observation</p>	<p>La réalisation de la préparation est délicate.</p> <p>Nécessite un chargement optimum du dépôt sur le filtre.</p> <p>La longueur des fibres de FCR allant de quelques <math>\mu\text{m}</math> à quelques cm, l'observation de ces fibres en META est inadaptée.</p> <p>Méthode complexe et très coûteuse (tant en investissement qu'en fonctionnement)</p>
<b>Méthode 4 MEBA</b>	<p>Permet de compter les fibres et d'en déterminer la composition élémentaire chimique.</p> <p>La préparation est moins contraignante que pour la META</p> <p>La lecture du filtre est directe</p>	<p>Problème de résolution pour les fibres de diamètre <math>&lt; 0,2 \mu\text{m}</math> (résolution équivalente à la MOCP)</p> <p>Sensibilité plus faible que pour la META.</p>
<b>Méthode 5 MOLP</b>	<p>Cette méthode permet de compter les fibres et de les discriminer selon leurs caractères morphologiques et optiques (isotropie, indice de réfraction) et ainsi de séparer les fibres cristallines anisotropes de celles ayant une structure amorphe, vitreuse, et donc isotrope parmi lesquelles les FCR.</p>	<p>Les points faibles de cette méthode sont les mêmes que ceux de la META par voie indirecte, méthode dont elle est adaptée. En particulier, la durée de prélèvement est de l'ordre de plusieurs jours.</p> <p>Technique limitée aux fibres de diamètre <math>&gt; 1 \mu\text{m}</math></p>

## **2. Conclusions et recommandations du groupe**

Au vu de ce qui précède, les constats du groupe sont les suivants :

- Les méthodes MEBA, META indirecte, META directe et MOLP permettent d'identifier les FCR et de les compter.
- La méthode MOCP permet le comptage des fibres mais ne permet pas d'identifier les FCR.
- La méthode MOCP, méthode de référence internationale pour l'évaluation de l'exposition professionnelle aux fibres, permet de réaliser aisément des prélèvements d'atmosphère individuels au poste de travail.
- Les méthodes META indirecte, META directe, et MEBA, principalement dédiées jusqu'à présent à la mesure de la concentration en fibres d'amiante dans l'air lors de travaux de rénovation, de démolition ou de maintenance, nécessitent d'être adaptées pour convenir à l'évaluation de l'exposition des opérateurs au poste de travail (durée et débit de prélèvement compatibles avec la mise en œuvre de prélèvements individuels), pour s'affranchir du risque de perte de fibres et de modification de leur répartition granulométrique au cours de la phase de préparation (META indirecte) et pour obtenir lors du prélèvement une répartition optimale du dépôt sur le filtre (META directe).
- La méthode MOLP, dérivée de la méthode META indirecte nécessite d'être adaptée au même titre que cette méthode.
- Les méthodes META indirecte et META directe sont inadaptées pour l'observation des FCR de par les dimensions importantes de celles-ci.

Le groupe considère donc qu'aucune des méthodes MOCP, META indirecte, META directe, MEBA et MOLP ne convient parfaitement pour mesurer l'exposition professionnelle aux FCR aux fins de comparaison aux VLEP.

Une adaptation de la méthode MOLP, permettant de s'affranchir du risque de perte de fibres et de modification de leur répartition granulométrique au cours de la phase de préparation, ainsi que de la méthode MEBA en ce qui concerne la mise en œuvre de durée et de débit de prélèvement compatibles avec les impératifs des prélèvements individuels, pourra permettre à terme de rendre ces méthodes valides à la mise en œuvre en milieu professionnel afin d'évaluer l'exposition des opérateurs aux FCR.

La méthode MOCP n'est utilisable qu'à la condition de procéder au préalable, par l'une ou l'autre des méthodes META, MEBA ou MOLP, à l'analyse du matériau mis en œuvre, afin de s'assurer que les fibres observées sont exclusivement des fibres céramiques réfractaires.

## **3. Bibliographie**

Catani, J., Certin, J. F., Charretton, F., Créau, Y., Goutet, P., Guimon, M., Hou, A., Kauffer, E., Vincent, R., Laureillard, J., Soyeux, A. (2003). Exposition professionnelle aux fibres céramiques réfractaires. Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail/INRS/ND2189-191-03

Gaudichet, A., Petit, G., Billon-Galland, M.-A., Dufour G. (1989). Levels of atmospheric pollution by man-made mineral fibres in buildings. In : *Non-occupational Exposure to Mineral Fibres*, 291-8, Bignon, J., Peto, J., Saracci R. Eds, *IARC Scientific Publications N° 90*.

Afsset (2007). Les fibres minérales artificielles siliceuses – Fibres céramiques réfractaires, fibres de verre à usage spécial – Evaluation de l'exposition de la population générale et des travailleurs.

Afsset (2009). Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante - Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante Réévaluation des données toxicologiques, métrologiques et épidémiologiques dans l'optique d'une évaluation des risques sanitaires en population générale et professionnelle.

#### Normes et méthodes :

Health and Safety Executive (HSE) (1995) – Methods for the Determination of Hazardous Substances (MDHS) 39/4, Asbestos fibres in air – Sampling and evaluation by Phase Contrast Microscopy (PCM) under the Control of Asbestos at Work Regulations.

Health and Safety Executive (HSE) (1988) – Methods for the Determination of Hazardous Substances (MDHS) 59, Man-made mineral fibre – Airborne number concentration by phase-contrast light microscopy.

Health and Safety Executive (HSE) (1998) – Methods for the Determination of Hazardous Substances (MDHS) 87, Fibres in air – Guidance on the discrimination between fibre types in samples of airborne dust on filters using microscopy.

ISO 10312 (1995) Ambient air - Determination of asbestos fibres - Direct transfer transmission electron microscopy method. Genève : ISO.

ISO 13794 (1999) Ambient air -- Determination of asbestos fibres -- Indirect-transfer transmission electron microscopy method. Genève : ISO.

ISO 14966 (2002) Ambient Air - Determination of numerical concentration of inorganic fibrous particles -- Scanning electron microscopy method. Geneve. ISO.

ISO 8672 (1993) Air quality -- Determination of the number concentration of airborne inorganic fibres by phase contrast optical microscopy -- Membrane filter method. Geneve : ISO.

Microscopy (PCM) under the Control of Asbestos at Work Regulations. London : HSE.

IRSST. "Numération des fibres". Méthode 243-1. 1990. in Méthodes de laboratoires : Méthodes analytiques. Montréal: IRSST, 1991.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Publication n°7400. (1994).

Asbestos and other fibers by PCM. *NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM)*, 4th ed.

NF EN 482 (2006) Atmosphères des lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques. AFNOR.

NF X 43-050 (1996) Qualité de l'air - Détermination de la concentration en fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission - Méthode indirecte. AFNOR.

VDI 3492 (2004) Indoor air measurement - Ambient air measurement - Measurement of inorganic fibrous particles - Scanning electron microscopy method. Düsseldorf, Germany : VDI.

World Health Organization (WHO). (1997). Determination of airborne fibre number concentrations – A recommended method, by phase-contrast optical microscopy (membrane filter method). Geneva : WHO.

XP X 43-269 (2002) Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Détermination de la concentration en nombre de fibres par microscopie optique en contraste de phase - Méthode du filtre à membrane. AFNOR.

#### **4. Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement/analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle**

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)  
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne  
[http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical\\_methods/index.html](http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html)
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)  
[http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I\\_sustancias\\_en.htm](http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm)
- UK : HSE (Health and Safety Executive)  
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)  
[http://www.irsst.qc.ca/fr/\\_listersst.html#B](http://www.irsst.qc.ca/fr/_listersst.html#B)
- USA : NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)  
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA : OSHA (Occupational Safety and Health Administration)

<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

### **Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.**

- INRS (Base de données MétroPol)  
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

---

## **ANNEXES**

---



## Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

### RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

<b>IP-A</b>	Interventions ponctuelles : autres
<b>IP-AC</b>	Interventions ponctuelles : activités de conseil
<b>IP-CC</b>	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
<b>IP-RE</b>	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
<b>IP-SC</b>	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
<b>LD</b>	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
<b>PF</b>	Participation financière dans le capital d'une entreprise
<b>SR</b>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
<b>SR-A</b>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
<b>VB</b>	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

### SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Dates de déclaration des intérêts
<b>Analyse Afsset :</b>	<i>en cas de lien déclaré</i>	
<b>BINET</b>	<b>Stéphane</b> Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>BISSON</b>	<b>Michèle</b> Aucun lien déclaré	18 octobre 2007 17 mars 2008 17 avril 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	

<b>DIERS Brigitte</b>		14 décembre 2006 09 juillet 2007
<b>VB</b>	Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS)	
<b>Analyse Afsset :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
<b>DONNADIEU-CLARAZ Marie</b>	Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>FALCY Michel</b>	Aucun lien déclaré	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>FALSON Françoise</b>	Aucun lien déclaré	17 novembre 2006 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>FASTIER Antony</b>	Aucun lien déclaré	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>GRIMBUHLER Sonia</b>	N'a pas participé aux travaux	18 octobre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>HAGUENOER Jean-Marie</b>	Aucun lien déclaré	29 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>HERVÉ-BAZIN Benoît</b>	Aucun lien déclaré	16 octobre 2007 17 mars 2008
<b>Analyse Afsset :</b>	/	
<b>IWATSUBO Yuriko</b>	Aucun lien déclaré	18 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b>	/	

<b>KERDINE-ROEMER</b>	<b>Saadia</b> Aucun lien déclaré	03 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>LECARPENTIER</b>	<b>Christian</b> Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>MACÉ</b>	<b>Tatiana</b> Aucun lien déclaré	13 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>MATRAT</b>	<b>Mireille</b> Aucun lien déclaré	19 janvier 2007 14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>NISSE</b>	<b>Catherine</b> Aucun lien déclaré	29 octobre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>PAQUET</b>	<b>François</b> Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
<b>Analyse Afsset:</b> /		
<b>PILLIÈRE</b>	<b>Florence</b> Aucun lien déclaré	26 octobre 2007 17 mars 2008
<b>Analyse Afsset:</b> /		
<b>RAMBOURG</b>	<b>Marie-Odile</b> Aucun lien déclaré	16 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>SANDINO</b>	<b>Jean-Paul</b> Aucun lien déclaré	09 novembre 2006 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>SLOIM</b>	<b>Michel</b> Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 14 décembre 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		
<b>SOYEZ</b>	<b>Alain</b> Aucun lien déclaré	02 janvier 2007 11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset :</b> /		

<b>STOKLOV Muriel</b>	20 décembre 2006
Aucun lien déclaré	10 juillet 2007
<b>Analyse Afsset : /</b>	
<b>TELLE-LAMBERTON Maylis</b>	15 octobre 2007
Aucun lien déclaré	17 mars 2008
<b>Analyse Afsset : /</b>	
<b>VIAU Claude</b>	08 novembre 2006
Aucun lien déclaré	11 juillet 2007
<b>Analyse Afsset : /</b>	
<b>VINCENT Raymond</b>	15 novembre 2006
Aucun lien déclaré	14 septembre 2007
<b>Analyse Afsset : /</b>	



))) **afsset** .)))

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

253, avenue du Général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
Tél. +33 1 56 29 19 30  
afsset@afsset.fr  
[www.afsset.fr](http://www.afsset.fr)

ISBN 978-2-11-098504-0

