

# ÉTUDE

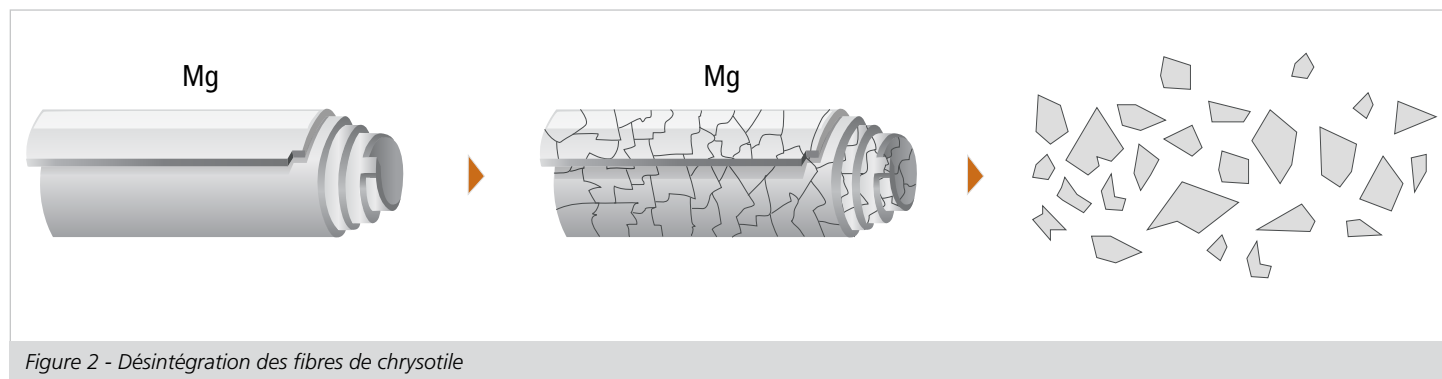
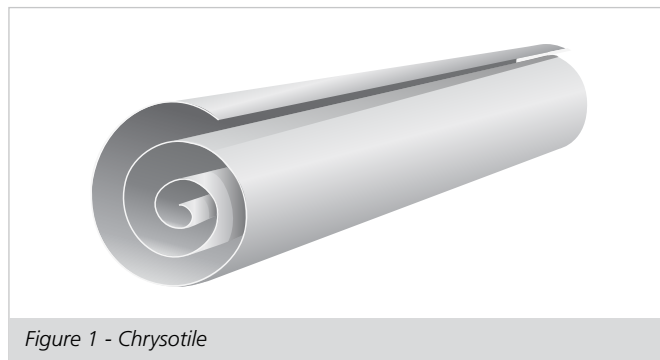
## des différences entre le chrysotile et l'amiante amphibole

L'« amiante » n'est pas un minéral en soi. C'est un terme collectif qui désigne un groupe de minéraux dont les cristaux ont une forme fibreuse. Le terme « amiante » a été adopté à des fins d'identification commerciale.

Les six minéraux communément appelés « amiante » se répartissent en deux groupes distincts : les serpentines (le chrysotile ou amiante blanc) et les amphiboles (l'amosite ou amiante brun, la crocidolite ou amiante bleu, l'anthophyllite, la trémolite, l'actinolite). Les minéraux des deux groupes sont à base de silicate, mais ils diffèrent par leurs propriétés chimiques et minéralogiques.

### LE CHRYSTILE

Le chrysotile est un phyllosilicate ayant la forme d'une feuille roulée très mince (figure 1). Cette « feuille », d'une épaisseur d'environ 8 angströms (0,8 nanomètres), se compose de magnésium à l'extérieur et de silicate à l'intérieur (de type sandwich). Dans le poumon, l'environnement acide de la monocyte/macrophage fragmente rapidement la structure en feuille, et la fibre se décompose en petits morceaux (figure 2). Ces morceaux peuvent alors être facilement éliminés du poumon. Si la fibre est avalée et ingérée, elle est attaquée par le milieu encore plus acide (acide chlorhydrique, pH 2) de l'estomac.



## L'AMIANTE AMPHIBOLE

En revanche, les fibres d'amiante amphibole ont la forme de tiges ou fibres solides (figure 3). La structure de l'amphibole est une double chaîne de silicate tétraédrique, qui le rend très solide et durable. La surface externe des cristaux d'amphibole ressemble à celle du quartz, dont elle a la résistance chimique. Les fibres amphiboles ont une solubilité négligeable à tous les pH possibles.

### FACTEURS DÉTERMINANTS DE LA TOXICITÉ DES FIBRES

La toxicité des fibres minérales est associée à trois facteurs clés :

- LA DOSE
- LA DIMENSION
- LA DURABILITÉ

#### LA DOSE

La dose est déterminée par les caractéristiques et dimensions physiques de la fibre, l'utilisation de la matière fibreuse et les procédures de contrôle mises en œuvre. En outre, les fibres minces et courtes sont plus légères et peuvent donc demeurer en suspension dans l'air plus longtemps que les fibres plus épaisses et plus longues. La plupart des fibres d'amiante sont plus minces que les fibres d'isolant vendues dans le commerce, mais elles sont plus épaisses que les nouvelles nanofibres en cours de mise au point.

#### LA DIMENSION

La dimension des fibres régit deux facteurs, à savoir si la fibre est respirable et, si tel est le cas, quelle est la réaction du milieu pulmonaire à l'inhalation. Les fibres assez courtes peuvent être complètement englouties par les macrophages et seront éliminées par des mécanismes semblables à ceux qui s'appliquent aux particules non fibreuses : soit l'élimination par le système lymphatique, soit la phagocytose par les macrophages et l'élimination. Seules les longues fibres que les macrophages sont incapables d'englober complètement peuvent être une cause de maladie si elles persistent dans l'organisme.

L'importance de la longueur des fibres pour la toxicité de l'amiante a été démontrée pour la première fois dans des études menées par Vorwald *et al.* (1951). Par la suite, on a démontré que la dose, la dimension et la durabilité sont d'importants déterminants des fibres minérales synthétiques (Hesterberg *et al.*, 1998a et b; Miller *et al.*, 1999; Oberdoester, 2000; Bernstein *et al.*, 2001a et b). L'importance de la durabilité pour la différenciation de la toxicité entre les fibres minérales de chrysotile (serpentine) et les amphiboles, telles l'amosite et la crocidolite, a été démontrée plus récemment (Bernstein et Hoskins, 2006).

#### LA DURABILITÉ

Nous en arrivons au troisième facteur : la durabilité. Les fibres que leur structure chimique rend entièrement ou partiellement solubles une fois qu'elles se sont déposées dans les poumons sont susceptibles de se dissoudre soit complètement, soit jusqu'à être assez affaiblies pour se fragmenter en fibres plus courtes. L'organisme peut alors se débarrasser de ces fibres courtes par phagocytose et élimination.

## STRUCTURE CHIMIQUE ET BIOPERSISTANCE

La relation entre la composition chimique et la dissolution, puis la fragmentation a été décrite pour la première fois par Hammad (1984). Les fibres minérales synthétiques de moins de 5 µm de longueur présentaient la plus longue rétention dans le poumon après une inhalation de courte durée; les fibres plus longues étaient éliminées plus rapidement et celles de plus de 30 µm de longueur, très rapidement. Hammad a avancé que l'élimination des laines minérales résultait de l'élimination biologique et de l'élimination des fibres par dissolution et par fragmentation subséquente. Aucune relation n'a cependant été établie entre ces phénomènes et les effets toxicologiques à long terme.

Les premières études sur l'inhalation chronique des fibres ont souvent été menées sans prise en considération du caractère inhalable des fibres chez le rat et sans souci de préserver la distribution des longueurs de fibres. En outre, ces études comportaient souvent une exposition à des concentrations totales de fibres et de particules très élevées. Comme les fibres minérales ont souvent la forme de faisceaux à longs brins, les chercheurs broyaient les fibres pour produire une fraction plus facile à inhaler au lieu de séparer les fibres des faisceaux. Ce procédé avait souvent pour effet de pulvériser une fraction de fibres longues inhalables, produisant un excédent de particules et de fibres plus courtes suffisant pour causer une surcharge des poumons de l'animal.

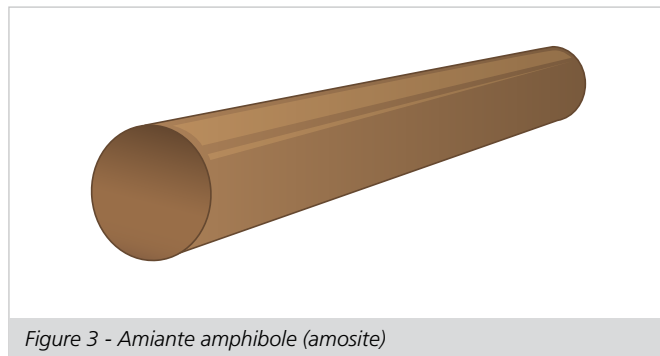


Figure 3 - Amiante amphibole (amosite)

En 1988, les auteurs d'une série d'études sur l'inhalation chronique de fibres minérales synthétiques ont pris en compte le caractère inhalable des fibres minérales chez le rat et l'importance de la longueur des fibres, tant pour leur préparation que pour les techniques d'exposition (Hesterberg *et al.*, 1993, 1995; Mast *et al.*, 1995a et b; McConnell *et al.*, 1994, 1995). D'après les résultats de ces études, les fibres les plus solubles mises à l'essai ne provoquent aucune réaction pathogène ou presque, tandis que les fibres les moins solubles entraînent une réaction plus nette. Pour approfondir cette étude, les chercheurs ont mis au point un protocole d'inhalation sur cinq jours pour évaluer la biopersistance des fibres minérales synthétiques (Musselman *et al.*, 1994; Bernstein *et al.*, 1994) et analysé un large éventail de fibres au moyen de ce protocole (Bernstein *et al.*, 1996; Hesterberg *et al.*, 1998). Cette exposition par inhalation sur cinq jours a été proposée par l'*Environmental Protection Agency* des États-Unis (EPA, 1996) pour l'évaluation de la réaction pathologique à l'inhalation des fibres et de la biopersistance des fibres inhalées.

Le protocole relatif à la biopersistance a également été incorporé par la Commission européenne (Bureau européen des substances chimiques, « Protocoles Ispra », EUR 18748 EN, 1999) dans le cadre de sa directive concernant les fibres minérales artificielles (Commission européenne, 1997).

### RELATION ENTRE LA BIOPERSISTANCE ET LE POTENTIEL CARCINOGENE

Au cours de la série d'études sur l'inhalation chronique de fibres vitreuses synthétiques réalisées à la *Research and Consulting Company* (RCC) au cours des années 1980, la relation entre les fibres les plus durables et la maladie est devenue plus évidente, ce qui a mené à la conception de l'étude sur la biopersistance par inhalation décrite plus haut. L'importance de la longueur des fibres sur le potentiel qu'a une fibre de produire un effet pathogène est bien documentée (Lippmann, 1990; McClellan *et al.*, 1992; OMS, 1988; Goodglick et Kane, 1990).

Dans une analyse qui a jeté les bases de la directive de la Commission européenne concernant les fibres minérales artificielles, Bernstein *et al.* (2001a et b) ont signalé la corrélation entre la biopersistance des fibres de plus de 20 µm de longueur et les effets pathologiques consécutifs à des études sur l'inhalation chronique ou l'injection intrapéritonéale chronique. Comme le résume le tableau 1, cette analyse a montré qu'il était possible, à partir de la demi-vie d'élimination de fibres de plus de 20 µm de longueur obtenue lors des études sur la biopersistance après l'inhalation, de prédire le nombre de fibres de plus de 20 µm de longueur restant après une exposition par inhalation chronique sur 24 mois, la réaction fibreuse précoce (dépôt de collagène) observée après 24 mois d'exposition dans le cadre d'études de toxicité chronique par inhalation, ainsi que le nombre de tumeurs et la dose de fibres dans le cadre d'études de toxicité chronique par injection intrapéritonéale. Ces études ne portaient toutefois que sur des fibres minérales synthétiques.

Tableau 1 : Sommaire de la corrélation entre la biopersistance des fibres de plus de 20 µm de longueur et les effets pathologiques consécutifs à des études de toxicité chronique par inhalation par injection intrapéritonéale (Bernstein *et al.*, 2001a et b)

LA BIOPERSISTANCE DES FIBRES DE PLUS DE 20 µm DE LONGUEUR...	EST CORRÉLÉE...
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• au nombre de fibres de plus de 20 µm de longueur restantes dans les études de toxicité chronique par inhalation après une exposition de 2 ans;</li> <li>• à la réaction fibreuse précoce (dépôt de collagène) observée après 24 mois d'exposition dans le cadre des études de toxicité chronique par inhalation;</li> <li>• au nombre de tumeurs et à la dose de fibres dans les études de toxicité chronique par injection intrapéritonéale.</li> </ul>

Des études récentes sur l'amiante chrysotile (serpentine) démontrent qu'il n'est pas très biopersistant dans les poumons. Comme la serpentine est une fibre extraite d'origine naturelle, il semble y avoir des écarts de biopersistance selon sa provenance. Toutefois, le chrysotile se situe à l'extrémité soluble de cette échelle, et sa biopersistance varie de la fibre la moins biopersistante à une fibre à la biopersistance comparable à celle du verre et de la laine de roche. Il demeure moins biopersistant que la céramique et les verres à usage particulier et beaucoup moins biopersistant que les amphiboles. D'après l'étude de toxicité subchronique par inhalation de chrysotile sur 90 jours chez le rat, une exposition à une concentration de chrysotile 5 000 fois plus forte que la valeur limite d'exposition américaine de 0,1 f(OMS)/cm<sup>3</sup> ne produit aucune réaction pathologique significative.

### DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION DES ÉTUDES TOXICOLOGIQUES SUR L'INHALATION

Un grand nombre d'études sur la toxicité par inhalation de fibres allant de l'amiante amphibole au verre soluble et aux fibres organiques ont été réalisées, mais leur conception et leur interprétation subséquente sont souvent empreintes de confusion en raison de la répartition des longueurs de fibre et du ratio entre le nombre de fibres longues, de fibres courtes et de particules non fibreuses. Dans ces études, la durée d'exposition approche ou dépasse souvent celle dont on sait maintenant qu'elle produit chez le rat ce qu'on appelle une « surcharge pulmonaire ». Il peut donc devenir très difficile de comparer les effets entre deux de ces études. Dans la plupart des études sur la toxicité par inhalation chronique d'amiante, la concentration de l'exposition aux fibres a été déterminée sur la base d'une concentration gravimétrique de 10 mg/m<sup>3</sup>, sans égard au nombre de fibres ni à leur taille.

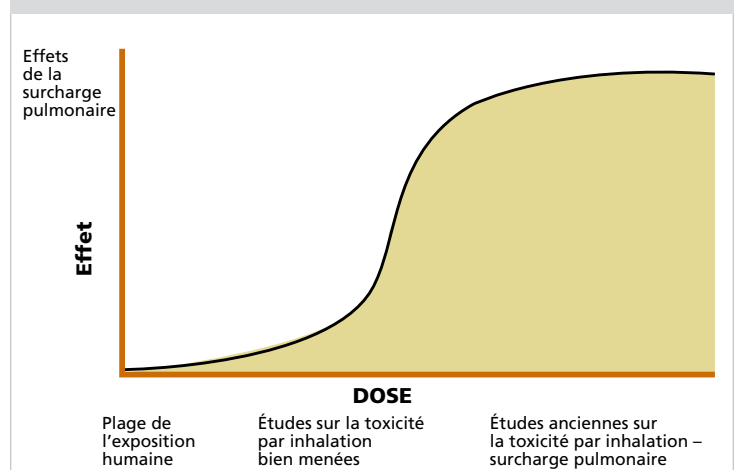
On a démontré que l'administration par inhalation de fortes concentrations de poussières insolubles chez le rat surcharge le poumon en compromettant les mécanismes d'élimination, ce qui peut entraîner une inflammation et une réaction tumorigène (Bolton *et al.*, 1983; Muhle *et al.*, 1988; Morrow, 1988, 1992; Oberdorster, 1995a et b).

Comme le démontre la figure 4, les études de toxicité chronique par inhalation sont généralement réalisées à des niveaux supérieurs à ceux auxquels les humains sont exposés. Cependant, lorsque le niveau d'exposition expérimental est des centaines de milliers de fois plus élevé que le niveau d'exposition humaine, comme c'était le cas dans la plupart des études anciennes sur la toxicité par inhalation de fibres de chrysotile et d'amiante amphibole, il se produit une surcharge pulmonaire.

Certaines études de toxicité chronique par inhalation de fibres minérales synthétiques ont été bien conçues, mais la quasi-totalité des études de toxicité chronique par inhalation d'amiante n'ont pas été conçues de cette façon. McConnell

*et al.* (1999) ont publié les résultats de ce qui pourrait avoir été la seule étude multidose bien conçue sur quelque type d'amiante que ce soit, où le nombre de particules et de fibres d'amosite choisi était comparable aux données sur les groupes exposés à des fibres vitreuses synthétiques. Dans cette étude sur la toxicité par inhalation chez le hamster, la concentration d'amosite en aérosol variait de 10 à 69 fibres de plus de 20 µm par centimètre cube; les concentrations étaient choisies sur la base d'une étude multidose antérieure sur l'exposition subchronique par inhalation sur 90 jours (Hesterberg *et al.*, 1999). Aucune étude de toxicité chronique par inhalation de chrysotile utilisant des techniques de sélection de fibres semblables sans dépasser la dose de surcharge pulmonaire n'a été réalisée.

Figure 4 - Études dose-effet sur la toxicité des fibres



#### D'AUTRES FIBRES ONT-ELLES LE MÊME COMPORTEMENT QUE LE CHRYSOTILE ?

À un pH acide, le chrysotile devient instable, ce qui entraîne l'élimination et la désintégration des longues fibres de chrysotile. Kamstrup *et al.* (2001) ont décrit un processus similaire avec des fibres HT longues, qui sont très solubles à pH 4,5. La fibre HT a fait l'objet d'évaluations dans le cadre d'études de toxicité chronique par inhalation et par injection intrapéritonéale bien conçues, qui ont démontré qu'elle n'était pas carcinogène. La demi-vie d'élimination de la biopersistance par inhalation de cette fibre est inférieure à 10 jours; la fibre HT est considérée comme non cancérogène par la Commission européenne, et son utilisation est autorisée aux États-Unis.

#### DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Comme la maladie liée aux fibres prend au moins 30 ans à se manifester chez l'humain, l'exposition des travailleurs évalués dans la plupart des études épidémiologiques sur l'amiante s'étendait des années 1940 aux années 1960. À peu d'exceptions près, aucun prélèvement ou presque n'a été effectué avant la décennie 1950, pendant laquelle on considère généralement que les concentrations étaient supérieures à celles qui ont été observées plus récemment, en raison de l'absence d'équipement de dépoussiérage à l'époque, les procédures de réduction des concentrations de poussières n'ayant été mises en place que plus tard. Pour bien des études, par conséquent, il a fallu estimer le début de l'exposition en extrapolant les mesures subséquentes.

Dans une analyse récente des données épidémiologiques disponibles sur les différents types d'amiante, Berman et Crump (2003) ont résumé les diverses contraintes sur lesquelles il fallait agir, car elles étaient susceptibles d'influer sur les évaluations épidémiologiques. Ces contraintes concernent :

- les limites des mesures de l'air et autres données disponibles pour la caractérisation de l'exposition historique;
- la façon de délimiter le caractère de l'exposition, c'est-à-dire les types minéralogiques de fibres ainsi que l'étendue et la distribution des longueurs de fibres;
- la précision des analyses de la mortalité ou le caractère incomplet du retracement des membres des cohortes;
- l'adéquation de la correspondance entre les sujets des cohortes et la population témoin choisie;
- la description inadéquate des facteurs de confusion, notamment les antécédents de tabagisme de chaque travailleur.

Dans les études épidémiologiques mixtes sur le chrysotile et l'amiante amphibole, les chercheurs tentent généralement de prendre en compte l'effet de chacun sur la base d'études portant uniquement sur l'amphibole. Toutefois, aucune de ces extrapolations n'a pris en compte l'écart entre la puissance des fibres amphiboliques longues et celle des fibres plus courtes. Ainsi, si l'étude sur l'amphibole comportait une proportion plus forte de fibres longues que l'amphibole utilisée dans l'étude mixte (chrysotile et amphibole), alors l'extrapolation constituerait une surestimation grossière de l'apport du chrysotile.

Ces facteurs rendent très difficile l'évaluation des effets à partir d'études sur une exposition mixte, car même une exposition relativement faible à l'amphibole à fibres longues pourrait causer la totalité de la réaction tumorigène. Il est intéressant de noter que toutes les études épidémiologiques portant uniquement sur l'exposition au chrysotile ont démontré une absence d'effet. (Notre traduction).