

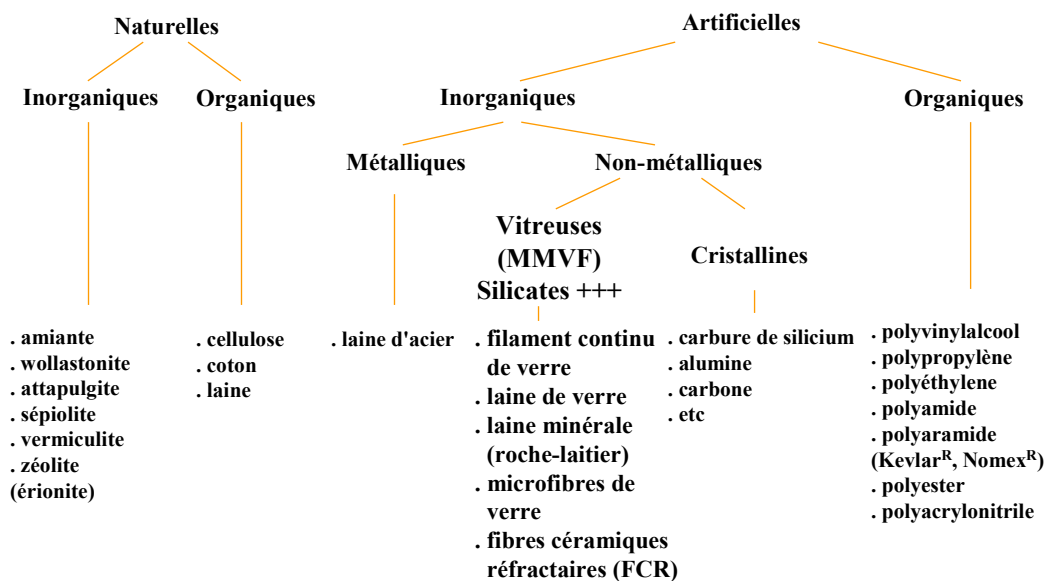
FIBRES DE SUBSTITUTION DE L'AMIANTE ET RISQUE RESPIRATOIRE

JC PAIRON

INSERM Unité 955 - Faculté de Médecine de Paris-Est Créteil
et
Service de pneumologie et pathologie professionnelle, CHI Créteil

Mai 2010

Classification des fibres (adaptée de TIMA, 1991)

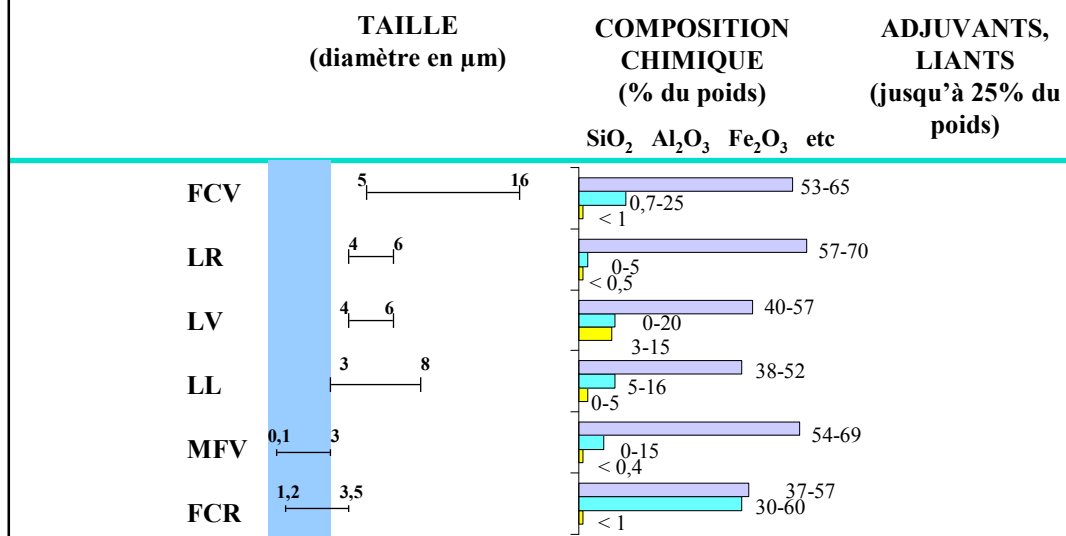


Principales utilisations des FMA

(adapté de De Vuyst et al, 1995)

Filament continu de verre (FCV)	Renforcement des matières plastiques, des résines et du ciment Production du papier et du caoutchouc Textiles Isolants électriques
Laine de roche, laine de verre, laine de laitier (LR, LV, LL)	Isolant thermique et phonique +++ (bâtiment ++, transport, ...) Protection anti-incendie Faux plafonds Conduits de ventilation Horticulture (support de culture)
Fibres céramiques réfractaires (FCR)	Isolant des fours industriels Electroménager Transformation des métaux, isolation industrielle
Fibres à usages spéciaux, microfibres de verre (MFV)	Isolant thermique haute efficacité (aéronautique, aérospatiale) Puissant isolant phonique Filtration, batteries

Caractéristiques principales des FMA



(à partir de De Vuyst et al, 1995)

CBP et exposition aux fibres minérales artificielles

- Etudes les plus informatives = **ouvriers de production des FMA**

- **études de cohorte** (USA : Marsh et al, 1990, 1996, 2001)
(Europe : Boffetta et al, 1995, 1997, 1998, 1999)
(Canada : Shannon et al, 1987, 2005)

- **études cas-témoins**

(LR-LL-USA : Wong et al, 1991 ; Europe : Boffeta 1997, 1999 ; Kjaerheim 2002)

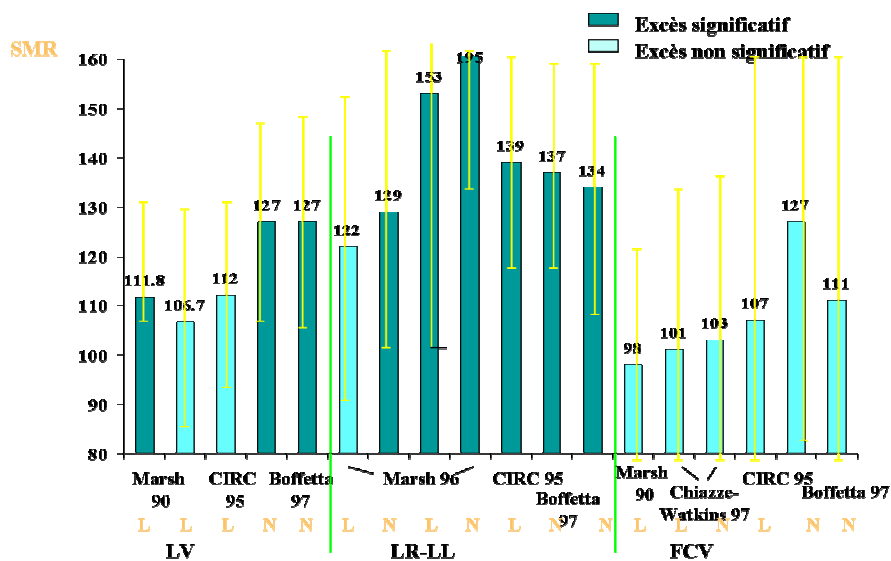
(LV-USA : Chiazze et al, 1992 ; Marsh 2001 ; Europe : Boffetta 1997, 1999)

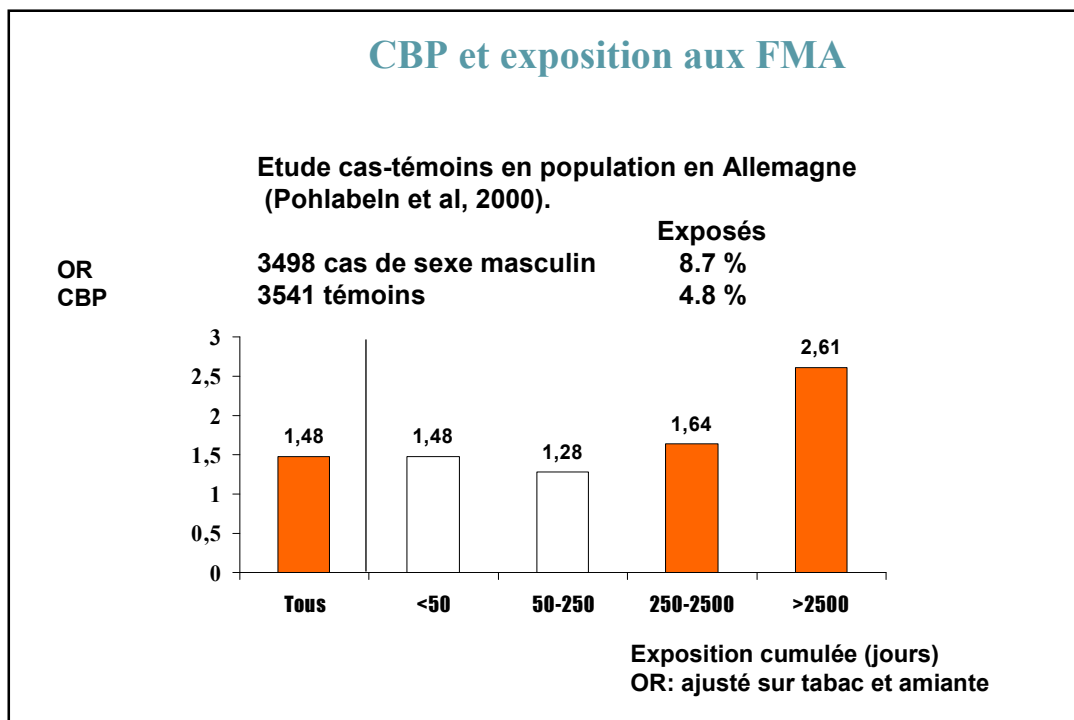
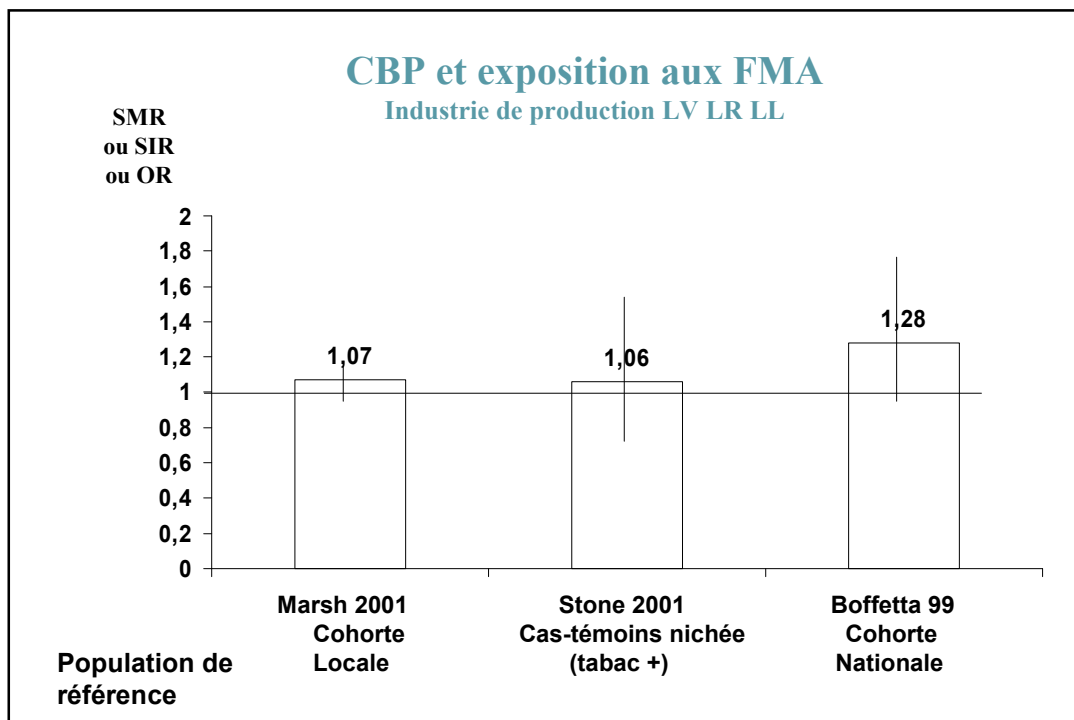
- Quelques études sur les **utilisateurs** (Gustavsson et al, 1992 ; Engholm et al, 1987) ou dans la population générale (Siematycki et al, 1991 ; Berrino et al, 1993; Pohlabeln et al, 2000 ; Carel et al, 2007 ; Pintos et al, 2008, 2009)

→ le type de fibre n'est pas bien défini dans ces études

CBP et exposition aux FMA (laine de verre LV, laine de roche LR)

(Industrie de production. Adapté de INSERM, 1998)





CBP et exposition aux FMA

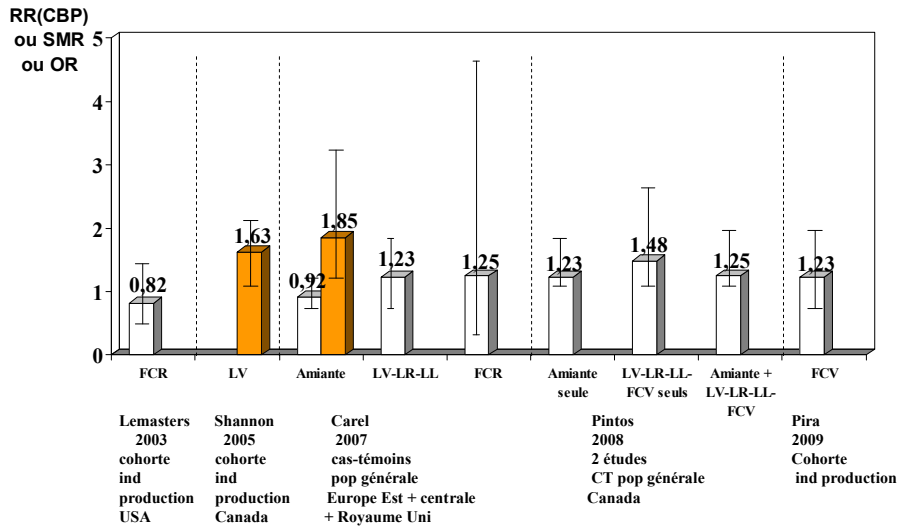
Conclusion du CIRC (2001)

- **Études de cohorte récentes + cas-témoins dans ces cohortes (USA/Europe), dans l'industrie de production: absence d'argument en faveur d'une association entre exposition aux FMA et risque de CBP**
 - Excès de CBP identifié dans l'industrie de production de LV-LR-LL et pas FCV
 - Absence de relation dose-effet (durée, exposition cumulée)
 - Absence d'excès de CBP après ajustement sur le tabagisme dans les études cas-témoins dans l'industrie de production
 - **Toutefois, vigilance vis à vis des travailleurs utilisateurs de FMA, qui peuvent avoir des niveaux d'exposition plus élevés**
 - **Difficulté d'interprétation de l'excès de CBP dans les études chez les utilisateurs (effet de confusion résiduel de l'amiante?)**
- **En 2001: Re-classement de LV-LR-LL dans le groupe 3 (impossibilité de conclure)
Fibres céramiques réfractaires : groupe 2B**

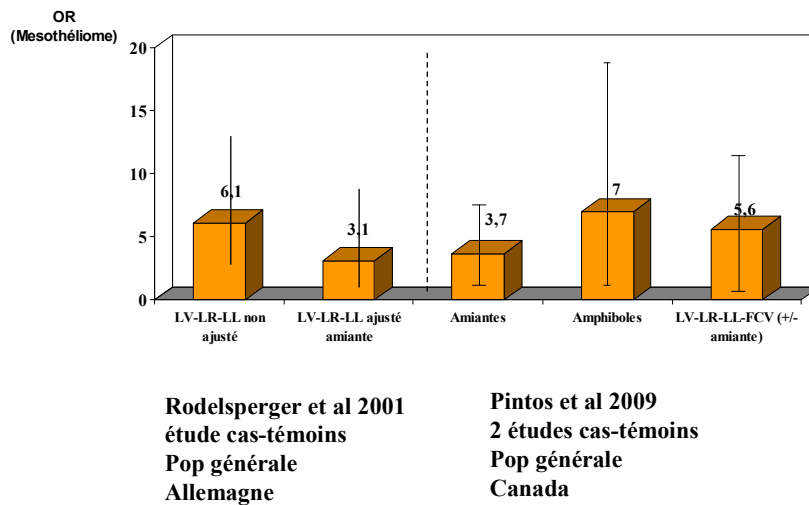
Cancers respiratoires chez l'Homme et FMA : principales études parues depuis l'évaluation du CIRC en 2001

- **Lemasters et al, 2003 (cohorte industrie de production FCR, USA; mortalité)**
- **Shannon et al, 2005 (cohorte industrie de production LV, Canada ; mortalité)**
- **Carel et al, 2007 (étude cas-témoins multicentrique, 6 pays d'Europe centrale et de l'Est + Royaume Uni ; CBP)**
- **Pintos et al, 2008 (études cas-témoins Canada ; CBP)**
- **Pintos et al, 2009 (études cas-témoins Canada ; mésothéliome)**
- **Pira et al, 2009 (cohorte production FCV, Italie ; mortalité)**
- **Lipworth et al, 2009 (méta-analyse ; CBP et « cancers tête et cou »)**

Cancers respiratoires et FMA : principales études sur le CBP depuis l'évaluation du CIRC en 2001



Cancers respiratoires et FMA : études sur le mésothéliome pleural depuis 2000



Fibrose pulmonaire

Lockey et al, Chest 2002

Absence d'anomalies interstitielles liées à l'exposition cumulée aux FCR (résumé des auteurs de l'étude)

Faible nombre de sujets avec profusion $\geq 1/0$

Tendance non significative à l'augmentation des petites opacités avec durée d'exposition et exposition cumulée aux FCR (OR= 4,1 et 4,7, respectivement).

Absence de données avec TDM thoracique

Fibrose pulmonaire

Cowie et al., Occup Environ Med. 2001

Etude transversale dans 6 usines de production de FCR (2 en GB, 3 en France, 1 en Allemagne).

Ouvriers actuels + une partie des participants à l'étude de 1987.

1006 éligibles, 774 participants (90 % actuels, 37 % des ex-salariés), 62 % F + EF

Durée d'exposition moyenne: 8 ans.

Exposition cumulée : 4,9 f/ml x années ; 5,2 mg/m³ x années (poussières respirables)

20 % exposition potentielle à l'amiante dans l'industrie des FCR (55 % sujets: exposition antérieure possible)

Petites opacités avec profusion $\geq 1/0$ associées :

- au tabagisme (OR [F vs NF] : 5,7 ; IC95% : 2,1-15,6 ;
OR [EF vs NF] : 2,5 ; IC95% : 0,9-6,7)

- à l'âge (OR par décennie supplémentaire : 2,2 ; IC95 % : 1,6-3,1)

- mais pas à l'exposition aux FCR

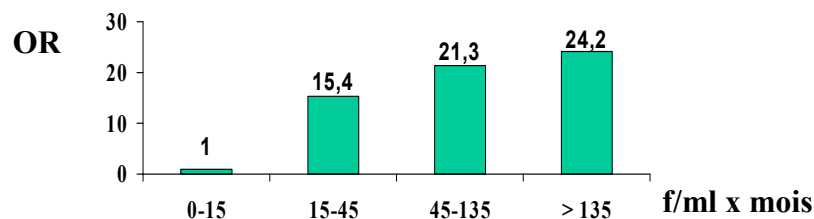
(OR par f/ml x année : 1,02 ; IC 95% : 0,76-1,37;
OR par année en production : 1,01 ; IC 95 % ; 0,85-1,20)

Etudes de morbidité parmi les salariés des FMA Fibrose pleurale bénigne

- **Remarques méthodologiques**
 - Rx thorax avec classification BIT dans la plupart des études
 - Pas de données avec TDM thoracique
- **Résultats**
 - Pas d'excès de plaques pleurales chez les ouvriers de production de LV, LR, LL
 - 2 études rapportent des plaques pleurales ou une fibrose pleurale diffuse chez des ouvriers de production des FCR (USA, Europe)

Fibrose pleurale bénigne

- 1ere étude. Lockey et al (1996): étude transversale, avec 3,1 % d'anomalies pleurales (plaques pleurales ou fibrose pleurale diffuse) chez 652 salariés de 2 usines aux USA (RXT face + 2 incidences obliques)
- **En faveur d'un lien des anomalies pleurales radiologiques avec une exposition aux FCR**
 - **relation avec latence depuis le premier emploi en production**
OR (> 20 ans vs salariés hors production) = 9,5 (IC 95% : 1,9-48,2)
Plaques pleurales chez 12,5 % (9/72) des sujets avec latence > 20 ans
 - **relation avec durée d'emploi dans la production de FCR**
OR (> 20 ans vs salariés hors production) = 22,3 (IC 95 % : 3,6-137)
Plaques pleurales chez 26,3 % (5/19) des sujets employés depuis plus de 20 ans
 - **relation avec exposition cumulée aux FCR**



Fibrose pleurale bénigne

Confirmation des résultats de l'étude transversale de 1996 par un suivi longitudinal (Lockey et al, Chest 2002)

RxT face + OAD + OAG 3 B-readers indépendants (classification BIT)

- 27 sujets (2,7 %) avec anomalies pleurales

19 = plaques pleurales bilatérales

3 = plaques unilatérales

	n	% anomalie pleurale	OR [IC 95 %]
Durée en production :	0-10 ans	645	1,6 %
	> 10-20 ans	301	4 %
	> 20 ans	62	8,1 %
Latence :	0-10 ans	388	0,8 %
	> 10-20 ans	419	1,9 %
	> 20 ans	201	8 %
Exposition cumulée (en f/ml x mois) :	> 0-15	265	1,1 %
	> 15-45	163	2,5 %
	> 45-135	148	5,4 %
	> 135	61	9,8 %

Résultats ajustés sur exposition à l'amiante et âge

- Résultats à confirmer par TDM thoracique +++

Fibrose pleurale bénigne

2e étude= Cohorte européenne (Cowie et al, Occup Environ Med 2001)

Anomalies pleurales = 11 % des sujets globalement (dont plaques pleurales = 5 %)

Lien : - anomalies pleurales / âge

- anomalies pleurales / BMI

Chez les sujets non exposés à l'amiante (n=355), anomalies pleurales = 9 %, plaques pleurales = 3 % (n = 9 cas).

Association significative latence depuis début exposition / anomalies pleurales ou plaques pleurales

Régression logistique (OR pour 10 années de latence). Sujets non exposés à l'amiante.

	Modèle incluant âge	Modèle n'incluant pas l'âge
Plaques pleurales	2,03 [0,78-5,25]	4,01 [1,54-10,44]
Anomalies pleurales	2,22 [1,17-4,24]	3,88 [2,06-7,32]

Résultats ajustés sur tabac, BMI

Etude de morbidité chez les salariés exposés aux FMA

Pathologies respiratoires chroniques non spécifiques : fonction respiratoire

LV-LR-LL :

- pas d'argument pour un effet de l'exposition à ces FMA sur la fonction pulmonaire parmi les salariés de production (Expertise Collective INSERM, 1999). Toutefois, effet synergique tabac x FMA suspecté pour le risque de TVO chez les ouvriers de production de LR fumeurs (Hansen et al, 1999)
- conclusion impossible chez les utilisateurs du fait d'une co-exposition à l'amiante chez la plupart des salariés

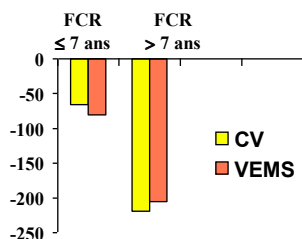
FCR :

- Cohorte USA (salariés de production) (Lemasters et al, 1998)
Diminution des paramètres fonctionnels respiratoires (VEMS, CVF) chez les hommes fumeurs (après ajustement sur l'âge et le tabac), et les femmes non fumeuses.

Arguments en faveur d'une relation dose-effet : relation entre anomalies fonctionnelles et durée d'emploi.

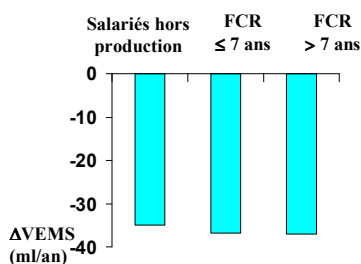
→ effet promoteur de l'exposition aux FCR par rapport au tabac, différent en fonction du sexe ? (détérioration des paramètres fonctionnels plus importante chez les femmes)

Pathologies respiratoires chroniques non spécifiques : fonction respiratoire



. USA : cohorte de salariés de production de FCR (Lockey et al, Am J Respir Crit Care Med 1998)

Etude transversale initiale (n=552 hommes): diminution significative de CV et VEMS mise en évidence chez les salariés de production exposés (> 7 ans) comparés aux salariés hors production (après ajustement sur l'âge, le tabagisme en paquets-année, le poids et l'usine)



Surveillance longitudinale (n=361 hommes avec 5 à 7 EFR): pas de diminution significative du CV ou VEMS pendant le suivi de 1987 à 1994

→ Effet de la diminution des expositions après 1980? (mais HWE++)

Pathologies respiratoires chroniques non spécifiques : fonction respiratoire

- Cohorte européenne (salariés de production de FCR)

- 1^{ère} évaluation transversale en 1987 (Trethowan et al, 1995; Burge et al, 1995) ; 7 usines (GB, F, Allemagne), 628 ouvriers (89% participation)

diminution des paramètres fonctionnels respiratoires (VEMS, DEM25-75) chez les fumeurs (après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabac et l'exposition antérieure) —> **effet promoteur de l'exposition cumulée aux FCR par rapport au tabac pour la survenue de trouble ventilatoire obstructif**

- nouvelle évaluation transversale des salariés de production en 1995 (Cowie et al, 2001)

observation d'une diminution de VEMS et CVF liée à l'exposition cumulée aux fibres chez les hommes fumeurs (restriction?)

Données expérimentales sur les FMA

Résumé des résultats
(adapté de INSERM, 1999)

	Injection intrapéritonéale	Injection intrapleurale	Instillation intratrachéale	Inhalation long terme
FCV	?	?	?	?
LV	■	■	■	■ ^a
LR	■	■	?	■ [?]
LL	?	?	?	■ [?]
MFV Microfibre	■	■	■	■
FCR	■	■	■	■

a : Une méta-analyse a conclu à un excès de tumeurs chez le rat avec LV mais les études individuelles étaient négatives

■ Pas d'augmentation de tumeur

?: Evaluation impossible avec les données disponibles (données insuffisantes ou non exploitables)

■ Excès de tumeurs dans une ou plusieurs études

Paramètres de toxicité des fibres

- Dimension

- diamètre : respirable ?
- taille ($> 5 \mu\text{m}$, $> 20 \mu\text{m}$)

- Chimie/durabilité \longrightarrow index Ki

($K_i = \sum \text{Na, K, B, Ca, Mg, Ba-2Al}$)

Controverse sur l'utilisation de cet index pour prédire la toxicité

- Biopersistance (après l'instillation intratrachéale ou inhalation à court terme)

Difficultés pour évaluer ce paramètre (INSERM, 1999)

- Autres paramètres

Aspects réglementaires

« Note Q ». Exonération de classification « cancérogène catégorie 3 » des laines minérales en fonction des données expérimentales

Condition : répondre à au moins l'une des caractéristiques suivantes

- Test de biopersistance INHALATION COURT TERME (5 jours):
 T_{50} (fibres $> 20 \mu\text{m}$) < 10 jours
- Test de biopersistance INSTILLATION INTRA- TRACHEALE :
 T_{50} (fibres $> 20 \mu\text{m}$) < 40 jours
- Test injection intra-péritonéale : absence de cancérogénicité
- Test inhalation long terme : absence d'effets pathogènes significatifs ou de modification néoplasique

Résumé : les effets respiratoires des FMA

La synthèse est établie principalement à partir des données chez les ouvriers de la production où les expositions cumulées sont généralement faibles.

	Mortalité		Morbidité			Données expérimentales inhalation
	Cancer poumon	Mésothéliome	FID	Fibrose pleurale	Symptômes, anomalies de la fonction respiratoire	
LR-LL	?	NE	non ?	non ?	?	fibrose (LR)
LV	?	NE	non ?	non ?	?	? (méta-analyse)
FCV	non ?	NE	NE	NE	NE	NE
FCR	NE	NE	?	oui ?	oui ?	CBP + méso

? : l'existence d'un excès de risque ne peut être exclue

non ? : absence d'argument en faveur d'un effet

NE : non évaluable

Conclusion

1 - Informations actuelles concernant l'évaluation de la toxicité des FMA : essentiellement salariés de production, dont l'exposition cumulée est généralement faible (< 5 f/ml x années)

2 - Risque de cancer respiratoire ?

. **Excès de cancers pulmonaires chez les salariés de production des LR-LL-LV**, mais absence de relation durée-effet et surtout absence d'excès de CBP après ajustement sur le tabagisme dans les études cas-témoins dans cette industrie. **Rôle des FMA ?**

Excès de CBP chez les utilisateurs? mais rôle de confusion majeur de l'amiante

. **FCR : données disponibles chez l'homme = trop préliminaires pour conclusions solides (Lemasters et al, 2003)**

Données expérimentales (chez l'animal) : pouvoir tumorigène des FCR (cancer du poumon, mésothéliome). Biopersistance de ces fibres dans le tractus respiratoires démontrée chez l'homme.

3 - Risque d'affections respiratoires bénignes

Excès de plaques pleurales (Rx standard) et d'anomalies de la fonction respiratoire (chez les fumeurs) en relation avec l'exposition aux FCR chez les ouvriers de production

4 - Attention particulière nécessaire vis à vis des utilisateurs qui ont (peuvent avoir/auront?) probablement des niveaux d'exposition cumulée supérieurs à ceux des ouvriers de production (en particulier les utilisateurs de FCR)

démarche d'abaissement des niveaux d'exposition en milieu de travail (VME) recommandée

5- Contexte réglementaire européen : importance de l'évaluation expérimentale des nouvelles fibres.

Développement de fibres à faible biopersistance expérimentale