

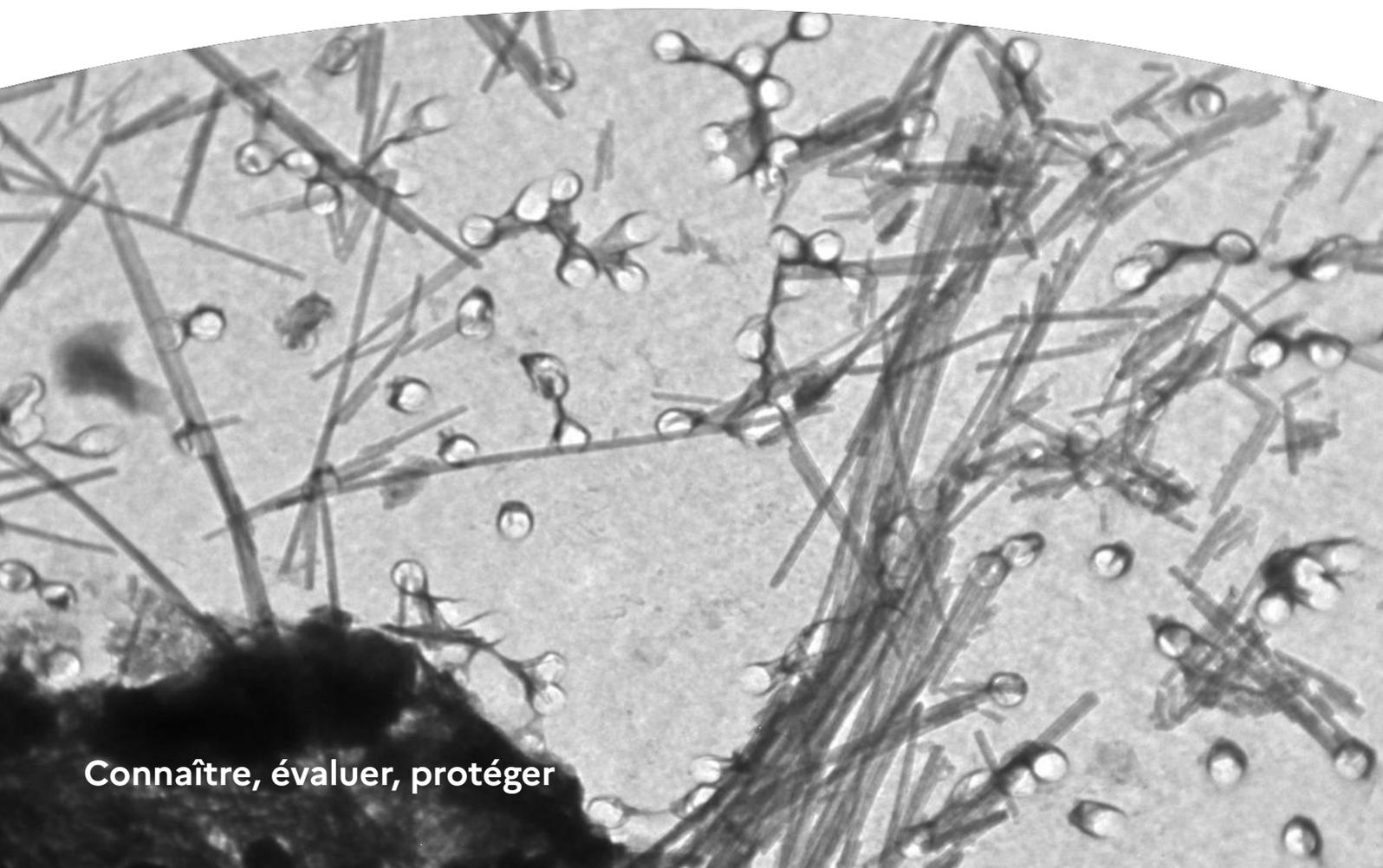


anses

Fibres courtes d'amiante **et autres particules minérales allongées** **de moins de 5 micromètres de longueur** **Mise à jour des données sanitaires et** **d'exposition hors évaluation des risques**

Avis de l'Anses
Rapports d'expertise collective

Août 2022



Connaître, évaluer, protéger

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 1^{er} août 2022

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Expertise hors évaluation des risques sanitaire relative à « la mise à jour des données sanitaires et d'exposition relatives aux fibres courtes d'amiante et autres particules minérales allongées de moins de 5 micromètres de longueur »

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

L'Anses a été saisie le 6 mars 2019 par la Direction Générale de la Santé pour la réalisation de l'expertise suivante : la mise à jour des données sanitaires et d'exposition relatives aux fibres courtes d'amiante et autres particules minérales allongées de moins de 5 micromètres de longueur.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte de la saisine

L'Anses a publié en 2009 une expertise relative à la prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante. Cette expertise visait à réévaluer les données toxicologiques, métrologiques et épidémiologiques dans l'optique d'une évaluation des risques sanitaires en population générale et professionnelle. Elle a conclu sur la base des données disponibles, qu'il n'était pas possible d'écarter avec certitude l'existence de propriétés cancérogènes des FCA (Anses, 2009a). Dans l'hypothèse d'une toxicité des FCA, elle serait certainement inférieure à celle des fibres longues. Les données

acquises lors de cette expertise concernant la distribution granulométrique des fibres d'amiante, que ce soit pour l'environnement général, professionnel ou à proximité d'affleurements naturels, soulignent la prépondérance des FCA associées à des concentrations élevées. Ces conclusions étaient fondées sur une analyse documentaire approfondie et une collecte de données sur la distribution granulométrique des fibres d'amiante dans divers environnements, tels que les espaces intérieurs et extérieurs, et dans le milieu professionnel.

Depuis la publication de ce rapport, la toxicité des FCA est encore en discussion dans la communauté scientifique et de nouvelles études visant à renforcer les connaissances ont été conduites.

Sur le volet « exposition » en particulier, la Direction générale de la santé (DGS) a commandé en 2011 au Laboratoire Amiante Fibres et Particules (LAFP) de la Ville de Paris une étude dont l'objectif était d'évaluer les empoussièrtements en fibres d'amiante générés lors de la mise en œuvre de nettoyage de dalles de sol en vinyle amiante (DVA) dans un collège et un hôpital. Des niveaux significatifs ayant été relevés sur certains points de mesure, une étude complémentaire a été engagée pour confirmer les résultats dans d'autres locaux. Les concentrations en FCA mesurées dans cette seconde étude sont moins élevées et hétérogènes (entre 1 et 75 FCA/L), sans qu'aucune corrélation avec des fibres d'amiante de longueur supérieure à 5 µm n'ait pu être établie.

1.2. Objet de la saisine

Afin d'accompagner les mesures qui seront engagées à la suite des études du LAFP, la DGS a saisi l'Anses le 6 mars 2019 pour réaliser une mise à jour des données sanitaires (épidémiologiques et toxicologiques) et d'exposition aux fibres courtes d'amiante (FCA). Cette analyse doit couvrir les données disponibles en population professionnelle et générale et devra permettre de discuter de l'opportunité de la réalisation d'une évaluation des risques sanitaires (ERS) liés à l'exposition aux FCA.

2. 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) ».

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « Fibres courtes d'amiante » l'instruction de cette expertise hors évaluation des risques sanitaires. Les travaux d'expertise du GT ont été soumis régulièrement au CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens » (CES « Air ») tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, entre le 8 octobre 2020 et le 2 juin 2022. Le rapport produit par le GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES air. S'agissant d'un avis hors évaluation de risques sanitaires, le présent avis a été élaboré par l'Anses à partir du rapport ainsi produit.

En termes de calendrier, la DGS souhaitait que l'expertise soit menée en 2020. Cependant compte-tenu de la mobilisation et du nombre limité d'experts spécialistes du domaine pour l'expertise en cours « Evaluation du danger lié à l'ingestion d'amiante » (saisine 2018-SA-0001) (Anses, 2021), l'expertise a fait l'objet d'un report au programme de travail de l'Anses de 2020-2021. Ce décalage a été notifié à la DGS par courrier en date du 5 avril 2019.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Redéfinition du périmètre de la saisine

En accord avec la DGS, et sur proposition de l'Anses après analyse de la saisine avec les experts du et le CES air, le périmètre de cette expertise a été étendu aux particules minérales allongées d'intérêt de longueur inférieure à 5µm (PMAi courtes), compte tenu des données analysées dans des précédentes expertises Anses mettant en évidence des effets sanitaires dans des cohortes de travailleurs exposés principalement à des PMAi courtes.

Pour rappel, depuis 2015, l'Anses recommande d'employer le terme de PMAi, qui englobe les particules ayant un rapport d'allongement supérieur à 3, quelle que soit leur nature asbestiforme ou non-asbestiforme, des variétés suivantes (Anses, 2015) : chrysotile, antigorite, actinolite, anthophyllite, trémolite, amosite, grunérite, crocidolite, riébeckite, winchite, richtérite et fluoro-édénite. Les PMAi incluent également les PMA d'érionite (zéolithe) (Anses, 2017).

Méthode scientifique

Afin de mettre à jour les données sanitaires et d'exposition relatives aux fibres courtes d'amiante et autres particules minérales allongées de moins de 5 micromètres de longueur une synthèse et une analyse critique des données publiées dans la littérature (articles scientifiques) identifiées sur les bases de données bibliographique Pubmed et Scopus a été réalisée. La première étape a consisté à définir les PECOTS (Population(s), Exposition(s), Comparateur(s), Outcome(s), Timing (durée / période d'exposition), Settings (contexte/ lieu(x)/secteur(s)) qui ont permis d'établir les équations de recherche.

Les PECOTS retenus sont les suivants : les populations étudiées correspondent à la population professionnelle ou la population générale ; les expositions étudiées sont les FCA ou les PMAi courtes dans l'air ; les outcomes correspondent à tout effet sanitaire identifié en lien avec une exposition aux FCA ou PMAi courtes, les comparateurs sont soit une exposition aux fibres longues ou PMAi de longueur supérieure à 5µm, soit une absence d'exposition aux FCA ou PMAi courtes ; la recherche bibliographique incluait toutes les études (sans restriction géographique) sur l'amiante publiées après le rapport d'expertise de l'Anses sur les fibres courtes et fines d'amiante (Anses, 2009a), donc à partir de 2008, et toutes les études sur les PMA courtes publiées après le rapport d'expertise de l'Anses sur les fragments de clivage (Anses, 2015), donc à partir de 2014. Au total, près de 2400 publications ont été identifiées. Ces études ont fait l'objet d'un premier tri sur lecture du titre et du résumé et ont été réparties par domaine d'expertise : métrologie, toxicologie et épidémiologie.

Par ailleurs, le groupe de travail a également inclus dans son analyse des rapports issus de Conventions Recherche et Développement (CRD) et des rapports institutionnels connus a priori.

L'analyse des études de métrologie a été conduite à l'aide d'une grille de lecture et l'analyse des publications portant sur les effets sanitaires des FCA et des PMA « courtes » a été conduite en 2 étapes :

- Etape 1 : analyse des revues de la littérature disponibles à l'aide de la grille d'évaluation AMSTAR2
- Etape 2 : analyse des études princeps à l'aide d'une grille de lecture spécifique à chaque domaine d'expertise.

Le tableau ci-dessous récapitule le nombre d'études incluses/exclues par domaine d'expertise ainsi que les critères d'exclusion appliqués.

Tableau 1 : Nombre d'études incluses/exclues par domaine d'expertise et critères d'exclusion appliqués

Domaine d'expertise	Nombre d'études sélectionnées	Nombre d'études Inclues	Nombre d'études exclues	Critères exclusion
Données métrologiques et exposition aux FCA et aux PMAi courtes	43	15	28	Absence de données concernant les FCA/PMAi courtes
Revue de la littérature sur les effets sanitaires des FCA et PMAi courtes	3	3	/	/
Données de biométrie relatives aux FCA et aux PMAi courtes	7 (homme)	1	5	Etudes de cas unique Etudes portant sur un nombre très restreint d'individus, avec une portée des résultats très limitée
	6 (animal)	6	/	/
Données épidémiologiques	142	12	108	Etudes sans aucune information sur la dimension des fibres Etudes portant sur des cohortes de travailleurs dans de multiples secteurs ou sur des cohortes de travailleurs avec des situations d'exposition hétérogènes Etudes ne comportant pas de mesures des fibres courtes (échantillons de fibres mesurés par MOCP) Après vérification des études de métrologie, études pour lesquelles la proportion en fibres courtes est faible par rapport aux fibres longues (< 20%)
Données expérimentales	37	21 (14 <i>in vivo</i> , 5 <i>in vitro</i> , 2 modélisation)	16	Etudes ne permettant pas de déterminer la proportion de FCA ou PMAi courtes dans les échantillons

En complément de cette recherche bibliographique, une consultation internationale des agences ou autorités nationales dans les domaines de la sécurité sanitaire et/ou du travail (Europe, Amérique du Nord, Australie, Afrique du Sud) a été conduite pour identifier des études en cours sur les FCA et les PMAi courtes (exposition, toxicologie ou épidémiologie).

Cette consultation avait également pour objectif d'identifier les pratiques mises en œuvre à l'étranger pour la prise en compte des FCA et des PMAi courtes dans la réglementation applicable aux environnements professionnels et général.

La liste des organismes consultés et le questionnaire transmis sont présentés en annexe 4 du rapport. Enfin, une analyse des données disponibles *via* le Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM) mené par Santé publique France et *via* le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) a été conduite.

3. ANALYSE, CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

3.1. Nouvelles données relatives à la métrologie et aux expositions aux FCA/PMAi courtes

Parmi les 15 études retenues, 9 études portent sur des mesures de FCA dans l'air au cours de différentes activités professionnelles. Les études les plus détaillées et informatives sont les études françaises qui ont fait suite à l'expertise FCA de 2009 : étude en milieu professionnel (INRS, 2011; DGS-LAFP-CRAMIF-INRS-CTIP, 2019; INRS, 2022), étude en air intérieur (CSTB, 2013), étude en air extérieur (LEPI, 2012), étude d'émissivité (Anses-BRGM-INRS-LAFP, 2018).

En environnement extérieur, le fond de pollution en amiante de l'agglomération parisienne a diminué au cours du temps. En 2012, les concentrations maximales ne dépassaient pas 0,17 F/L, quelle que soit la longueur des fibres contre 2,98 F/L dans les années 1990, et 55% des fibres détectées étaient des FCA/PMAi courtes contre environ 88% dans les années 1990 (LEPI, 2012).

En milieu professionnel et en air intérieur, il n'existe pas de protocole harmonisé de comptage des FCA/PMAi courtes, et les travaux expertisés précisent rarement les critères de comptage appliqués. Or, en fonction de la méthode, le comptage des FCA/PMAi courtes peut conduire à une sous-estimation des fibres/PMAi longues. Un comptage différencié des deux populations de fibres avec des critères d'arrêt de comptage bien définis s'avère indispensable.

Par ailleurs, la présence d'amas de fibres a été mise en évidence dans certains échantillons d'air (notamment lors du nettoyage de dalles de sol vinyle amiante (DVA) à l'aide de monobrosse ou lors du désembotage de canalisations en amiante ciment) sans qu'il soit possible de savoir si ces amas sont présents dans l'aérosol prélevé ou s'ils sont engendrés par le mode de préparation des filtres de prélèvements d'air (« méthode indirecte » en vue d'une analyse META). La présence de tels amas peut conduire à un résultat de comptage des FCA/PMAi courtes sous-estimé.

En milieu professionnel, les nouvelles données confirment une exposition majoritaire aux FCA/PMAi courtes, ainsi que des concentrations en FCA/PMAi courtes pouvant être très élevées.

Ainsi, en France, concernant les activités de retrait d'amiante, sur 29 types de chantiers investigués et 265 mesures réalisées, la proportion de FCA est de 68% en moyenne et la médiane des concentrations en FCA est de 356 FCA/L, toute typologie de chantiers confondue. Les médianes varient de 2 à 87 916 FCA/L selon les couples matériau/technique. Des concentrations en FCA supérieures à 250 000 FCA/L ont été mesurées. Les

concentrations médianes en FCA les plus élevées concernent les opérations sur des plâtres amiantés (« rectifications-ponçage » et « burinage-piquage ») (INRS, 2011). Les données montrent également la présence de FCA à l'intérieur d'appareils de protection respiratoire (APR) à des concentrations pouvant être supérieures à 2 500 FCA/L lors de certaines opérations de retrait d'amiante (INRS, 2022).

En air intérieur, la présence de FCA a été identifiée dans près de la moitié des environnements investigués (138 prélèvements - 48 bâtiments avec présence de dalles de sol vinyle-amiante dans 97% des cas). Dans 1/3 des situations, des concentrations en FCA ont été mesurées sans détecter de fibres longues. Les concentrations en FCA mesurées étaient variables, allant de quelques fibres par litre à plusieurs centaines de fibres par litre. Aucune relation claire entre les concentrations en FCA et les facteurs environnementaux étudiés, comme l'état de dégradation, leurs nature et étendue, la fréquentation du local et les sollicitations des matériaux n'a pu être établie (CTSB, 2013).

A noter qu'à l'heure actuelle, les FCA/PMAi courtes ne faisant pas l'objet d'une réglementation particulière, elles ne sont généralement pas mesurées par les laboratoires accrédités pour les prélèvements d'air (ambient ou au poste de travail). En revanche, pour la recherche d'amiante dans les matériaux, la présence de toute fibre de longueur > 0,5 µm conduit à un résultat positif. Un matériau peut donc être déclaré comme amianté quand bien même il ne contiendrait que des FCA/PMAi courtes.

Faisant suite aux recommandations de l'expertise de l'Anses de 2015 relative aux PMAi, l'Organisme Professionnel Prévention Bâtiment Travaux Publics (OPPBT), missionné par la DGT, la DGS et la DGPR, mène actuellement un projet intitulé CARTO PMAi, pour notamment finaliser les protocoles de mesurage exploratoire des PMAi dans les matériaux et dans l'air proposés par l'Anses et coordonner des campagnes de mesures exploratoires en PMAi et en silice cristalline alvéolaire sur le terrain. Dans le cadre de ce projet, les FCA/PMAi courtes étant mesurées, des données complémentaires sur les FCA/PMAi courtes pour diverses situations en carrières, dans le bâtiment et les travaux publics, pour différents couples matériaux/techniques seront prochainement disponibles.

3.2. Nouvelles données sanitaires relatives aux FCA/PMAi courtes et faisabilité de réaliser une évaluation des risques sanitaire liés aux FCA/PMAi courtes

3.2.1. Revues de la littérature sur les effets sanitaires des FCA et PMAi courtes

Les trois revues analysées sont des revues narratives non systématiques de la littérature. Deux revues vont dans le sens d'une absence d'effets sur la santé des FCA (Roggli, 2015 ; Barlow *et al.* 2017) et une revue est en faveur de tels effets (Egilman *et al.* 2018).

A l'issue de l'analyse par la grille AMSTAR2, le niveau de confiance dans la qualité de ces trois revues est classé faible. Elles n'apportent pas de nouveaux éléments sur la toxicité des FCA/PMAi courtes. Une confiance limitée est accordée aux conclusions de ces revues du fait des limites méthodologiques identifiées sur l'identification et la sélection des études rapportées dans les revues.

3.2.2. Données de biométrie relatives aux FCA et aux PMAi courtes

Chez l'Homme :

L'étude la plus informative d'Adib *et al.* 2013. confirme la part importante représentée par les FCA dans l'ensemble des fibres identifiées, toujours associée à la présence de fibres longues. La faible proportion de fibres OMS par rapport aux FCA et aux FFA dans les échantillons pulmonaires des travailleurs atteints d'une pathologie liée à l'amiante renforce, selon les auteurs, la pertinence de prendre en compte d'autres critères dimensionnels pour caractériser les risques sanitaires liés à l'amiante. En revanche, cette étude n'apporte pas d'éléments sur la pathogénicité des FCA. De plus, comme cela est souligné par les auteurs, la population étudiée est non représentative des travailleurs québécois exposés à l'amiante.

Chez l'animal :

Les auteurs des 6 études analysées constatent que les effets les plus marqués sont associés à un pourcentage de rétention plus élevé de fibres longues, à long terme, comparativement aux fibres courtes, ce qui va dans le sens des hypothèses formulées jusqu'ici sur la toxicité relative des fibres, selon leurs dimensions.

Au final, ces études ne permettent pas d'individualiser les effets des fibres courtes, mais elles montrent que ces fibres sont présentes tout au long de l'exposition et pendant la durée post-exposition. Par ailleurs la méthode de préparation des échantillons par broyage pourrait altérer les propriétés de surface des fibres et conduire à une augmentation de la charge pulmonaire et une diminution de la longueur des fibres.

3.2.3. Données épidémiologiques

Parmi les 12 articles retenus, quatre articles portent sur deux cohortes de travailleurs dans des usines de textile-amiante (Caroline du Nord et Caroline du Sud, USA), cinq articles portent sur une cohorte de mineurs de taconite (Minnesota, USA), deux articles portent sur deux cohortes de travailleurs des mines de crocidolite (Wittnoom, Australie), et un article porte sur une modélisation du développement du mésothéliome et du cancer du poumon dans sept cohortes de travailleurs exposés à diverses PMA d'amphiboles.

Seules les quatre études sur les cohortes de travailleurs dans des usines de textile-amiante présentent une analyse du risque de cancer du poumon en fonction de la classe granulométrique des fibres ; une approche qui, à ce jour, semble la plus adaptée pour estimer l'effet des FCA et PMA courtes en tenant compte de l'effet des fibres de longueur supérieure à 5 µm. Elles montrent une augmentation du risque du cancer du poumon dans toutes les classes granulométriques de fibres. Ces études ont montré que parmi les différentes classes de fibres courtes, c'est pour les fibres fines et courtes ($D < 0,25 \mu\text{m}$ et $L \leq 1,5 \mu\text{m}$ ou $L 1,5-5 \mu\text{m}$) qu'est observée la plus importante augmentation du risque de cancer du poumon.

Bien que ces études aient utilisé des modèles statistiques sophistiqués (modèles bayésiens hiérarchiques) pour estimer le risque de cancer du poumon associé aux fibres d'amiante, ces modèles ne permettent pas de s'affranchir totalement de la forte corrélation entre les différentes classes dimensionnelles des fibres. Il est donc impossible d'exclure complètement le rôle concomitant de l'exposition à des fibres longues dans l'excès de cancer rapporté dans ces études.

Les autres données épidémiologiques analysées montrent des effets sur la santé dans les populations exposées majoritairement aux FCA/PMAi courtes notamment une augmentation du risque de mésothéliome pleural, de cancer du poumon, de pneumoconioses.

Bien que les études de métrologie aient montré une forte prépondérance des FCA/PMAi courtes, il est difficile de conclure que les excès de risque de cancer du poumon, de mésothéliome ou d'anomalies pleurales observés dans ces études soient liés à l'exposition aux PMA courtes. Par ailleurs, certaines de ces études présentent des limites, en particulier, l'absence de prise en compte des facteurs de confusion comme l'exposition professionnelle à l'amiante et aux PMA en dehors de l'industrie minière et l'absence de prise en compte de la granulométrie et de la nature physico-chimique des PMA.

Bien que ces études apportent des éléments nouveaux sur la distribution et les caractéristiques granulométriques de ces fibres, ces données ne permettent pas de conclure formellement à l'existence d'effets sanitaires associés, ni de savoir si les effets sanitaires observés sont plutôt liés à un effet résiduel des fibres longues, à une interaction biologique entre les fibres longues et les fibres courtes, ou à un effet propre des fibres courtes

3.2.4. Données expérimentales

Dans les 21 études analysées, les échantillons sont composés d'un mélange de PMAi courtes et longues et les données disponibles permettent rarement de déterminer les proportions d'une classe granulométrique par rapport à une autre.

Des effets modérés des échantillons constitués de plus de 97% de PMAi courtes par rapport aux PMAi totales (ferroactinolite et trémolite) sur certains marqueurs de l'inflammation à court terme et d'atteinte du métabolisme sont rapportés dans ces études. Ces résultats sont difficilement interprétables car les échantillons comportent un grand nombre de particules non fibreuses (de l'ordre de 70%). Cette quantité importante de particules instillées peut conduire aux effets biologiques observés.

Une tumeur pulmonaire a été observée chez un animal exposé à l'échantillon de trémolite contenant 24% de PMAi dont plus de 97% de PMAi courtes.

Il convient également de souligner que le procédé de génération des PMAi courtes, à partir d'un échantillon multidimensionnel peut modifier la surface des fibres ce qui peut avoir une incidence sur les effets biologiques, tant *in vivo* que *in vitro*.

Des effets plus marqués pour les échantillons contenant davantage de PMAi longues sont rapportés dans les études *in vitro*. Les études sur cellules en culture permettent l'analyse d'étapes du mécanisme d'action des fibres, qui doivent être intégrées dans un processus global du développement de la pathologie. Les effets *in vitro* (tests sans cellules) relatifs à un potentiel cytotoxique (tel que génération d'espèces radicalaires ou oxydantes) ont confirmé la dépendance des effets avec les caractéristiques physico-chimiques de fibres, outre les dimensions.

Un effet biologique potentiel des FCA/PMAi courtes est suggéré. Cela repose, tant sur des études expérimentales que sur nos connaissances du mécanisme d'action des fibres d'amiante (internalisation par les cellules, biopersistance, caractéristiques physico-chimiques en relation avec un effet biologique).

Il n'y a pas de nouvelles études permettant d'évaluer la cancérogénicité des FCA/PMAi courtes.

3.2.5. Nouvelles évaluations des risques sanitaires (ERS)

Depuis l'expertise de 2009, 4 expertises ont conduit à la proposition de valeurs limites pour l'amiante, le chrysotile et les amphiboles de Libby ont été publiées (Anses, 2009b, US-EPA, 2014, US-EPA 2020, ECHA 2021).

Ces nouvelles évaluations, basées sur des mesures en MOCP ne prenant pas en compte les FCA/PMAi courtes, n'apportent donc pas d'éléments supplémentaires par rapport aux modèles discutés lors de l'expertise Anses de 2009 pour évaluer les risques sanitaires liés à l'exposition aux FCA/PMAi courtes.

3.2.6. Données sanitaires relatives aux FCA et aux PMAi courtes issues du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) et du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P)

Parmi les professions ayant pu être exposées de façon préférentielle aux FCA, hors activité de retrait d'amiante, les agents de service hospitalier (ASH) peuvent être exposés lors du passage de monobrosse sur des dalles de sol vinyle-amiante (DGS-LAFP-CRAMIF-INRS-CTIP, 2019)

Ainsi une extraction des données du PNSM et du RNV3P a été effectuée dans l'objectif respectif d'identifier les mésothéliomes pleuraux enregistrés pour cette profession (PNSM) et d'identifier des pathologies liées à l'amiante chez des ASH en se focalisant sur le mésothéliome, la fibrose pleurale et l'asbestose (RNV3P).

Sur la période 1998-2021, 41 cas de mésothéliomes pleuraux chez des personnes ayant exercé au moins une fois le métier d'ASH ont été enregistrés dans le PNSM. Parmi ces 41 cas, 19 n'ont aucune exposition professionnelle à l'amiante en dehors de l'exposition potentielle liée à l'utilisation de la monobrosse et 2 ont une exposition professionnelle uniquement dans leur emploi d'ASH du fait de contact avec des matériaux autres que les DVA. Une étude préliminaire conduite en 2019 à Santé publique France dans le cadre d'un stage de Master 1 suggère que l'incidence du mésothéliome pleural chez les ASH sans exposition professionnelle autre que l'utilisation de monobrosse serait supérieure à l'incidence attendue en l'absence d'exposition à l'amiante.

Dix patients exerçant la profession d'agent d'entretien ou de balayeur dans le secteur hospitalier et exposés à l'amiante ont été identifiés dans la base de données du RNV3P sur la période 2001-2019. Aucun de ces dix patients n'est atteint de mésothéliome pleural, de fibrose pleurale ou d'asbestose.

A noter que le RNV3P et le PNSM sont deux bases de données différentes en termes d'informations et d'interprétation. En effet, le PNSM est un programme dédié au suivi des cas de mésothéliomes pleuraux dans 20 départements français, contrairement au RNV3P qui n'enregistre que les patients adressés en CCPPE présentant un problème de santé au travail, que ce soit pour établir un diagnostic de maladie en lien avec le travail, un suivi post exposition ou un avis d'aptitude. En conséquence, le RNV3P ne couvre pas systématiquement les cas de mésothéliomes dans ces régions.

3.2.7. Quel apport des nouvelles données expertisées pour la réalisation d'une évaluation des risques sanitaires (ERS) liés aux FCA et aux PMAi courtes ?

Chez l'Homme, la mise à jour des données a permis d'identifier quelques données supplémentaires qui vont dans le sens d'un effet sanitaire des FCA/PMAi courtes, avec toutefois des difficultés d'interprétation. Ainsi, les études qui semblent les plus adaptées pour estimer l'effet des FCA/PMAi courtes en tenant compte des effets des fibres et PMAi longues sont celles ayant recours à des modèles statistiques sophistiqués. Ces études montrent que l'on observe une augmentation du risque de cancer du poumon pour les fibres courtes, particulièrement pour les fibres fines et courtes ($D < 0,25 \mu\text{m}$ et $L \leq 1,5 \mu\text{m}$ ou $L 1,5-5 \mu\text{m}$). Cependant, la forte corrélation entre les différentes classes dimensionnelles des fibres ne permet pas d'exclure complètement le rôle concomitant de l'exposition à des fibres longues dans l'excès de cancer rapporté dans ces études.

De même, les données de biométrie, bien qu'elles confirment la part importante représentée par les FCA/PMAi courtes dans des échantillons pulmonaires de travailleurs, par rapport à l'ensemble des fibres/PMAi identifiées, n'apportent pas d'éléments sur la pathogénicité des FCA/PMAi courtes.

Chez l'animal, les nouvelles données sont trop peu nombreuses pour permettre une conclusion solide sur la toxicité intrinsèque des FCA/PMAi courtes. Les quelques études disponibles montrent que les échantillons les plus actifs sont ceux contenant le moins de FCA/PMAi courtes, ce qui va dans le sens des hypothèses formulées jusqu'ici sur la toxicité relative des fibres, selon leurs dimensions.

Des effets modérés d'échantillons constitués de plus de 97% de FCA/PMAi courtes par rapport aux PMAi totales (ferroactinolite et trémolite) sur certains marqueurs de l'inflammation à court terme et d'atteinte du métabolisme sont rapportés dans ces études. Ces résultats sont difficilement interprétables car les échantillons comportent un grand nombre de particules non fibreuses (de l'ordre de 70%). Cette quantité importante de particules non fibreuses instillées peut conduire aux effets biologiques observés.

Par ailleurs, dans ces études, le procédé de génération des FCA/PMAi courtes, à partir d'un échantillon multidimensionnel peut modifier la surface des fibres, ce qui peut avoir une incidence sur les effets biologiques et sur les différences de toxicité observées entre les FCA/PMAi courtes et les fibres/PMAi longues. Les études de biométrie chez l'animal ne permettent pas d'individualiser les effets des FCA/PMAi courtes, mais elles montrent que celles-ci sont présentes pendant la durée d'observation post-exposition.

Ainsi, la conduite d'une évaluation des risques sanitaires (ERS) pour les FCA/PMAi courtes n'est pas réalisable. En effet, comme en 2009, les excès de risques unitaires proposés par les différentes agences sont calculés uniquement pour les fibres/PMAi longues. De façon similaire à l'expertise de 2009, les nouvelles données chez l'animal et chez l'Homme ne permettent pas d'envisager la construction d'une relation dose-réponse pour les FCA/PMAi courtes.

3.3. Recommandations

A. En matière d'évaluation et de prévention des risques liés aux FCA/PMAi courtes :

Le groupe de travail rappelle certaines des recommandations établies lors de la première expertise de 2009 concernant la gestion des risques sanitaires liés à l'amiante.

Pour l'environnement général, il avait été recommandé d'appliquer le principe de précaution et de réaliser les mesurages en incluant systématiquement toute la distribution granulométrique des fibres d'amiante ($L > 0,5\mu\text{m}$; $D < 3\mu\text{m}$; $L/D > 3$).

Pour l'environnement général intérieur, il avait été recommandé que les résultats soient exprimés en distinguant les fibres de longueur inférieure ou égale à $5\mu\text{m}$ de celles supérieures à $5\mu\text{m}$, et de proposer deux valeurs de gestion distinctes. Du fait des incertitudes sur la toxicité des FCA, tout dépassement des valeurs de gestion devait être clairement défini comme une indication concernant la dégradation de matériaux ou produits contenant de l'amiante (MPCA) environnant et en aucun cas comme une valeur sanitaire. Cette valeur n'a pour objet que de témoigner d'une pollution et de la nécessité d'intervenir pour anticiper un éventuel risque sanitaire.

Au vu des nouvelles données disponibles, le groupe de travail recommande de plus :

- De mesurer les FCA/PMAi courtes dans les environnements professionnels dans le but de documenter une base de données pour les différents processus. Cette base de données pourra notamment servir à contribuer à l'établissement d'un seuil de gestion¹ pour les FCA/PMAi courtes.
- Dans l'attente, il est recommandé de maintenir les niveaux d'exposition les plus bas possibles avec les protections collectives et individuelles les plus adaptées.

Du fait de la présence de FCA/PMAi courtes dans les appareils de protection respiratoire lors d'interventions sur des MPCA, le groupe de travail recommande :

- Que soient redéfinis les niveaux d'empoussièrtements de référence² applicables aux travaux exposant à l'amiante ;
- De poursuivre l'étude de l'efficacité des appareils de protection respiratoire vis-à-vis des FCA/PMAi courtes.

B. En matière de métrologie des FCA/PMAi courtes

Le groupe de travail recommande :

- D'harmoniser les protocoles pour le comptage des FCA/PMAi courtes :
 - En procédant à un comptage différencié des FCA/PMAi courtes et des fibres/PMAi longues ;
 - En appliquant les modalités de comptage suivantes pour les FCA/PMAi courtes :
 - 1) Le comptage est réalisé sur au moins 2 grilles de microscopie électronique et sur au moins 2 ouvertures de grilles par grille, soit au moins 4 ouvertures de grille ;
 - 2) Les critères d'arrêt de comptage sont :
 - a) avoir compté au moins 100 FCA/PMAi courtesou
 - b) avoir observé un nombre d'ouvertures minimum correspondant à la sensibilité analytique visée. Celle-ci est de 0,3 FCA/PMAi courte par litre pour les

¹ En l'absence d'une évaluation des risques sanitaires, ce type de valeur peut être utilisée pour aider à la gestion et à l'interprétation des résultats de mesure.

² Les niveaux d'empoussièrtement sur les chantiers de niveau 3 sont compris entre 6000 et 25000 F/L (fibres OMS + FFA) ; les niveaux d'empoussièrtement sur les chantiers de niveau 2 sont compris entre 100 et 6000 F/L (fibres OMS + FFA) ; les niveaux d'empoussièrtement sur les chantiers de niveau 1 sont compris entre 0 et 100 F/L (fibres OMS + FFA)

prélèvements en air ambiant et de 1 FCA/PMAi courte par litre pour les mesures individuelles en hygiène du travail.³

- Le comptage des fibres longues doit être poursuivi même si le critère d'arrêt de 100 fibres courtes est atteint, ceci afin de ne pas sous-estimer le nombre de fibres longues. Le comptage des fibres longues est poursuivi jusqu'à atteindre la sensibilité analytique visée ou le nombre de 100 structures fibreuses.
- D'investiguer la formation des amas de FCA/PMAi courtes afin de déterminer s'ils sont liés à la nature du matériau, au type de technique appliquée au matériau ou à son usure, et/ou s'ils sont attribuables aux modalités de préparation des échantillons.

Pour cela, le groupe de travail recommande :

- De documenter systématiquement la présence d'amas/agglomérats en classant les structures fibreuses tel que mentionné dans l'annexe J de la norme NF X 43-050 (2021) ;
- D'effectuer des prélèvements en parallèle et de les comparer en préparant les filtres selon la méthode directe (ISO 10312:2019) et selon la méthode indirecte (NF X 43-050). A noter qu'une telle étude n'est possible que pour des empoussièrtements faibles ;
- De mener une réflexion sur la méthode adéquate pour exprimer de manière représentative de l'exposition réelle la concentration en FCA/PMAi courtes et/ou sur la meilleure métrique à utiliser pour tenir compte de la présence d'amas lors du comptage (nombre de fibres, nombre d'amas, surface des amas...).

C. En matière de vieille scientifique et de recherche

Le groupe de travail recommande :

- De poursuivre la surveillance épidémiologique, et plus spécifiquement celle du mésothéliome, en focalisant les efforts sur des populations majoritairement exposées aux FCA/PMAi courtes ;
- Que les résultats des études épidémiologiques soient exprimés de façon à permettre les analyses par classes granulométriques ;
- De conduire de nouvelles études de toxicologie *in vivo* dans des conditions qui permettent d'identifier les effets spécifiques des FCA/PMAi courtes en déterminant le poids de chacun des paramètres (forme, propriétés de surface, dimensions, nombre...) dans la réponse biologique observée.
- De développer des modèles alternatifs *in vitro* permettant d'investiguer le rôle des dimensions des PMAi dans la pathogénicité, à l'instar des modèles développés avec les nanoparticules.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Suite à l'examen des nouvelles données disponibles dans la littérature au sujet des fibres courtes d'amiantes et particules minérales allongées courtes (FCA/PMAi courtes), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse la conclusion du groupe de travail, ainsi que les recommandations émises par celui-ci à la lumière des travaux antérieurs de l'agence et de ces nouvelles données.

³ Dans la mesure où il n'existe pas de valeur seuil pour les FCA/PMAi courtes, la sensibilité analytique pour les FCA/PMAi courtes est prise par défaut identique à la SA pour les fibres longues. Ceci permet de comparer les données acquises sur les différentes populations de fibres.

De façon similaire à la conclusion de l'expertise de l'Anses de 2009, les nouvelles données chez l'animal et chez l'Homme ne permettent pas d'envisager la construction d'une relation dose-réponse pour les FCA/PMAi courtes. Ainsi, l'agence considère que la conduite d'une évaluation des risques sanitaires pour les FCA/PMAi courtes n'est pas réalisable. Elle note que ces données confirment la présence prépondérante de FCA et/ou PMAi courtes dans l'air et en concentration parfois très importantes, généralement associées à la présence de fibres longues, et soulèvent des problématiques de métrologie.

Aussi l'Anses rappelle ses recommandations visant à mesurer systématiquement les FCA/PMAi courte dans l'air intérieur et en milieu professionnel de manière distinctes des fibres longues, afin de documenter des bases de données qui pourraient servir à définir des valeurs pour aider à la gestion et à l'interprétation des résultats de mesure.

A cet égard, l'Anses note que, suite aux travaux et recommandations de son avis de 2015 relative aux PMAi, l'Organisme Professionnel Prévention Bâtiment Travaux Publics (OPPBTP) a engagé un projet pour définir des protocoles de mesurage des PMAi dans les matériaux et mener des campagnes de mesures exploratoires en PMAi et en silice cristalline alvéolaire sur le terrain. Ce projet apportera donc des données complémentaires de mesures de FCA/PMAi courtes pour diverses situations de terrain.

Les données soulignant la présence de FCA à l'intérieur d'appareil de protection respiratoire, l'Anses appuie également la recommandation de poursuivre l'étude de l'efficacité des appareils de protection respiratoire vis-à-vis des FCA/PMAi courtes.

Enfin l'agence souligne l'importance d'harmoniser les méthodes de comptages des fibres courtes, et de développer les mesures par classes granulométriques afin d'acquérir des données complémentaires sur ces classes de fibres.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Amiante, fibres courtes d'amiante, particules minérales allongées, particules minérales allongées d'intérêt, effets sanitaires, exposition

Asbestos, short asbestos fibers, elongated mineral particles, health effect, exposure

BIBLIOGRAPHIE

Adib G, Labrèche F, De Guire L, Dion C, Dufresne A. 2013. Short, fine and WHO asbestos fibers in the lungs of Quebec Workers with an asbestos-related disease. *Am. J. Ind. Med.* 56: 1001-1014.

Anses. 2009a. 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. 394 p. Maisons-Alfort, France.

Anses. 2009b. Valeurs limites d'exposition 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 d'amiante. Rapport d'expertise collective. 97 pp. Maisons-Alfort, France.

Anses. 2015. Effets sanitaires et identification des fragments de clivage d'amphiboles issus des matériaux de carrière. Rapport d'expertise collective. 218 p. Maisons-Alfort, France.

Anses. 2017. Particules minérales allongées. Identification des sources d'émission et proposition de protocoles de caractérisation et de mesures. 164 p. Maisons-Alfort, France.

Anses. 2021. Caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante. Etat des lieux des connaissances actuelles. 362 p. Maisons-Alfort, France.

Anses – BRGM – INRS - LAFP. 2018. Analyse des émissions en particules minérales allongées (PMA) et en silice cristalline générées lors de tests d'usure soumis à des matériaux naturels en laboratoire. Convention de Recherche et Développement Anses n°2016-CRD-11. 237 pp.

Barlow CA, Grespin M, Best EA. 2017. Asbestos fiber length and its relation to disease risk. *Inhalation Toxicology*. 29: 12-14.

CSTB. 2013. Fibres courtes d'amiante : étude exploratoire dans différents lieux de vie. Convention de Recherche et Développement Anses n°2011-CRD-05. 43 pp.

DGS-LAFP-CRAMIF-INRS-CTIP. 2019. Etude des exposition professionnelles et environnementales aux fibres d'amiante lors de la mise en œuvre de processus d'entretien de dalles de sol en vinyle amiante. Rapport d'étude 2016/A/25. 133 pp.

ECHA. 2021. Committee for risk assessment (RAC). Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for asbestos. 16 p.

Egilman D, Steffen JE, Tran T, Clancy K, Rigler M, Longo W. 2018. Health effects of censored elongated mineral particles ; a critical review. *Detection limits in air quality and environmental measurements*, 192-239.

INRS. 2011. Campagne de mesures d'exposition aux fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission analytique (META) - rapport final.

INRS. 2022. Synthèse des données de mesurage en fibres courtes d'amiante obtenues dans le cadre de la campagne INRS pour la détermination des facteurs de protection assignés des appareils de protection respiratoire utilisés en chantier de désamiantage. Note scientifique et technique – NS376 (à paraître).

LEPI. 2012. Réévaluatoin du fond général de pollution par les fibres d'amiantes en agglomération parisienne.

Roggli VL. 2015. The so-called short-fiber controversy. Literature review and critical analysis. Arch; Pathol. Lab. Med. 139: 1052-1057.

US EPA. 2014. Integrated Risk Information System (IRIS). Chemical Assessment Summary Libby Amphibole asbestos; CASRN Not Applicable. 36 p.

US EPA. 2020. Risk evaluation for asbestos. Part I: Chrysotile asbestos. EPA Document#EPA-740-R1-8012 . 352 p.

Normes :

NF ISO 10312 (mai 2020) Air ambiant - Dosage des fibres d'amiante - Méthode par microscopie électronique à transmission par transfert direct

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise –Prescriptions générales de compétence pour une expertise.

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

NF X 43-050 (juillet 2021) Qualité de l'air –détermination de la concentration / dosage en fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission –Méthode indirecte.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis - Expertise hors évaluation des risques sanitaire relative à « la mise à jour des données sanitaires et d'exposition relatives aux fibres courtes d'amiante et autres particules minérales allongées de moins de 5 micromètres de longueur ». (Saisine 2019-SA-0044). Maisons-Alfort : Anses, 15 p.

**Fibres courtes d'amiante et autres particules
minérales allongées de moins de 5 micromètres de
longueur**

Mise à jour des données sanitaires et d'exposition

Demande « n° 2019-SA-0044 FCA »

**RAPPORT
d'expertise hors évaluation
des risques sanitaires**

Groupe de travail « Fibres courtes d'amiante »

Mai 2022

Citation suggérée

Anses. (2022). Fibres courtes d'amiante et autres particules minérales allongées de moins de 5 micromètres de longueur. Mises à jour des données sanitaires et d'exposition. (saisine 2019-SA-0044). Maisons-Alfort : Anses, 124 p.

Mots clés

Amiante, fibres courtes d'amiante, particules minérales allongées, particules minérales allongées d'intérêt, effets sanitaires, exposition

Asbestos, short asbestos fibers, elongated mineral particles, health effect, exposure

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 Irset – Centre hospitalier universitaire de Rennes) – Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

Membres

Mme Marie-Annick BILLON-GALLAND – Expert indépendant – Spécialités : métrologie des fibres

M. Patrick BROCHARD – Professeur émérite (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, pathologies professionnelles et environnementales, impact sanitaire des particules inhalées (amiante, silice...)

Mme Bénédicte CLIN-GODARD – Professeur des Universités - Praticien Hospitalier – CHU de Caen – Spécialités : médecine du travail, épidémiologie.

Mme Céline EYPERT-BLAISON – Responsable d'études [Institut National de Recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS)] – Spécialités : métrologie des fibres.

Mme Marie-Claude JAURAND – Directrice de recherche émérite [Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)] – Spécialités : toxicologie, biologie du cancer.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Spécialités : toxicologie, sécurité sanitaire, particules.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche [Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm)] – Spécialités : épidémiologie, santé travail, expositions professionnelle et environnementale.

M. Laurent MARTINON – Ingénieur hygiéniste, directeur du Laboratoire Amiante Fibres et Particules (LAFP) [Service Parisien de Santé Environnementale, Ville de Paris] – Spécialités : métrologie des fibres.

M. Jean-Claude PAIRON – Professeur des Universités - Praticien Hospitalier – Université Paris-Est Créteil- Centre hospitalier intercommunal de Créteil – Spécialités : médecine du travail, épidémiologie, toxicologie.

Mme Bénédicte TROUILLER – Responsable de recherche et d'études [Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris)] - Spécialités : toxicologie, nanoparticules.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport, ont été présentés au collectif d'experts suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » - 08/10/2020, 04/10/2021, 27/01/2022

Présidente

Mme Rachel NADIF – Responsable d'équipe, chargée de recherche, (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, CESP U1018) – Spécialités : épidémiologie, santé respiratoire.

Vice-président

M. Hervé LABORDE-CASTEROT - Praticien hospitalier (Centre antipoison de Paris, AP-HP Nord Université de Paris) – Spécialités : pathologies professionnelles, toxicologie clinique, épidémiologie, allergologie.

Membres

Mme Sophie ACHARD – Maître de conférences (Faculté de Santé - Université de Paris) – Spécialité: toxicologie environnementale.

M. Fabrice ALLIOT – Ingénieur d'études (Ecole Pratique des Hautes Etudes) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, perturbateurs endocriniens.

M. Michel ANDRÉ – Directeur de recherche (Université Gustave Eiffel) – Spécialités : transports et pollution de l'air, métrologie et modélisation des émissions des véhicules et du trafic, méthodologies d'évaluation.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires, identification des mélanges et modèles de risques associés, perturbateurs endocriniens.

M. Patrick BROCHARD – Professeur émérite (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, pathologies professionnelles et environnementales, impact sanitaire des particules inhalées (amiante, silice...).

Mme Fleur DELVA – Praticien hospitalier, médecin de santé publique (Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux) – Spécialités : médecine, prévention, reproduction, épidémiologie.

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest) – Spécialités : pathologies professionnelles, pneumologie, allergologie.

M. Marc DURIF – Responsable de Pôle (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, caractérisation des expositions.

Mme Emilie FREALLE – Praticien hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille) – Spécialités : écologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

François GAIE-LEVREL – Ingénieur chercheur (Laboratoire national de métrologie et d'essais) – Spécialités : métrologie, pollution atmosphérique, aérosols, nanoparticules.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialité : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

Mme Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (Institut National de Recherche et de Sécurité) – Spécialités : métrologie, surveillance atmosphérique et des environnements professionnels.

Mme Marion HULIN - Chargée de projet et d'expertise scientifique (Santé Publique France) – Spécialités : épidémiologie, qualité de l'air intérieur, santé environnement, évaluation des expositions.

Mme Bénédicte JACQUEMIN – Chargée de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) – Spécialités : épidémiologie environnementale, pollution atmosphérique.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Spécialités : toxicologie, sécurité sanitaire, particules.

Juliette LARBRE - Directrice du Laboratoire Polluants Chimiques (Service Parisien de Santé Environnementale) – Spécialités : qualité de l'air intérieur et extérieur, métrologie, santé environnement.

Barbara LE BOT – Professeur des Universités, Directrice adjointe du Laboratoire d'étude et recherche en environnement et santé (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : évaluation des expositions, santé publique, métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air et poussières.

Johanna LEPEULE – Chargée de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) – Spécialités : pollution de l'air, épidémiologie environnementale, santé périnatale, grossesse, épigénétique, modélisation des expositions.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) – Spécialités : épidémiologie, santé travail, expositions professionnelle et environnementale.

Mme Corinne MANDIN – Chef de division (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires, environnements intérieurs.

Mme Anne OPPLIGER – Responsable de recherche (Unisanté : Centre universitaire de médecine générale et santé publique de Lausanne) – Spécialités : santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Pierre PERNOT – Directeur Opérationnel (Airparif) – Spécialités : métrologie, surveillance et réglementation de la qualité de l'air.

M. Nhan PHAM-THI – Enseignant chercheur, médecin (Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Ecole Polytechnique) – Spécialités : allergologie, pneumologie.

Jean-Marc THIBAUDIER – Médecin du travail (Retraité - Mutualité Sociale Agricole des Alpes du Nord) – Spécialités : santé travail, médecine, agriculture, produits phytosanitaires, poussières agricoles.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Emmanuelle DURAND – Coordinatrice d'expertise, Unité d'Evaluation des Risques liés à l'Air (UERA) – Anses

Contribution scientifique

Mme Miora ANDRIANJAFIMASY– Coordinatrice d'expertise, Unité d'Evaluation des Risques liés à l'Air (UERA) – Anses

Mme Amandine PAILLAT – Adjointe à la cheffe d'unité, Unité d'Evaluation des Risques liés à l'Air (UERA) – Anses

Secrétariat administratif

Mme Sophia SADDOKI– Anses

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES À L'AGENCE

Extraction des données du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM), Santé publique France (SPF), 2021.

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	9
Liste des tableaux	11
Liste des figures	12
1 Contexte, objet et modalités de réalisation des travaux	13
1.1 Contexte	13
1.2 Objet de la demande	13
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	14
2 Définitions et terminologie	15
3 Méthode de travail	19
4 Revues de la littérature disponible sur les effets sanitaires des FCA et des PMAi courtes	21
4.1 Méthode d'analyse de la qualité des revues de la littérature	21
4.2 Résultats de l'analyse de la qualité des revues de la littérature et conclusions du groupe de travail	22
4.3 Synthèse et conclusion des revues de la littérature disponible	23
4.4 Conclusions du groupe de travail	24
5 Données météorologiques et exposition aux FCA et aux PMAi courtes	25
5.1 Rappel des conclusions des expertises de 2009 concernant les FCA et de 2015 concernant les FDC/PMA	25
5.1.1 Expertise de 2009 concernant les FCA	25
5.1.2 Expertise de 2015 concernant les FDC/PMA	27
5.2 Nouvelles données disponibles	27
5.3 Métrologie des FCA	38
5.4 Discussion, conclusion	39
6 Données de biométrie relatives aux FCA et aux PMAi courtes	41
6.1 Données chez l'Homme	41
6.1.1 Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2009 concernant les FCA	41
6.1.2 Nouvelles données disponibles	41
6.2 Données chez l'animal	42
6.2.1 Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2009 concernant les FCA	42
6.2.2 Nouvelles données disponibles	43
7 Données sanitaires relatives aux FCA et aux PMAi courtes	48
7.1 Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM)	48

7.2	Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P).....	49
7.3	Données épidémiologiques	50
7.3.1	Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2009 concernant les FCA	50
7.3.2	Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2015 concernant les FDC/PMA ..	52
7.3.3	Nouvelles données disponibles	55
7.3.4	Conclusion	68
7.4	Données expérimentales.....	70
7.4.1	Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2009 concernant les FCA	70
7.4.2	Nouvelles données disponibles	70
7.4.3	Discussion, conclusion.....	84
8	Evaluation des risques sanitaires (ERS) liés aux FCA et aux PMAi courtes.....	92
8.1	Rappel des conclusions de l'expertise de 2009	92
8.2	Apport des nouvelles données expertisées pour la réalisation d'une ERS liés aux FCA et PMAi courtes	Erreur ! Signet non défini.
8.2.1	Nouvelles ERS conduites depuis 2009.....	93
8.2.2	Nouvelles données chez l'animal et chez l'Homme	95
9	Discussion et conclusion	96
10	Recommandations	98
11	Bibliographie.....	101
11.1	Publications	101
11.2	Normes	108
11.3	Législation et réglementation.....	108
	Annexe 1 : Lettre de la demande	110
	Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport	112
	Annexe 3 : Représentation des types de fibres d'amiante selon leurs caractéristiques dimensionnelles (d'après Anses, 2009a).	113
	Annexe 4 : Liste des organismes et laboratoires sollicités dans le cadre de la consultation internationale	114
	Annexe 5 : Grille d'évaluation des revues systématiques (AMSTAR 2)	116
	Annexe 6 : Grille d'analyse des études expologie / métrologie.....	118
	Annexe 7 : Grille d'analyse des études épidémiologiques	120
	Annexe 8 : Grille d'analyse des études expérimentales.....	122

Sigles et abréviations

ABA :	Australian Blue Asbestos Company
Anses :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
APR :	Appareil de Protection Respiratoire
ASH :	Agent de Service Hospitalier
BRGM :	Bureau de Recherches Géologiques et Minières
CES :	Comité d'experts spécialisé
CCPPE :	Centres de consultation de pathologies professionnelles et environnementales
CSTB :	Centre Scientifique et Technique du Bâtiment
D :	Diamètre
DGS :	Direction générale de la santé.
DVA :	Dalle de sol en Vinyle Amiante
EPA :	Environmental Protection Agency
ERS :	Evaluation des risques sanitaires
FCA :	Fibre courte d'amiante (chrysotile, actinolite, anthophyllite, trémolite, amosite, crocidolite)
FCA/PMAi courtes :	Fibres courtes d'amiante et PMAi courtes des autres espèces minérales d'intérêt
FDC :	Fragment de clivage
FFA :	Fibre Fine d'Amiante
FPA :	Facteurs de Protection Assignés
FRg :	Fibres Réglementaires (fibres OMS + FFA)
GEH :	Groupe d'exposition homogène
GES :	Groupe d'exposition similaire
GT :	Groupe de travail
IC :	Intervalle de confiance
Ineris :	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRS :	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
Inserm :	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IQR :	Ecart interquartile
L :	Longueur
LAFP :	Laboratoire Amiante Fibres et Particules
LD :	Limite de Détection
L/D :	Rapport d'allongement
MEBA :	Microscopie électronique à balayage analytique
MET :	Microscopie électronique à transmission
META :	Microscopie électronique à transmission analytique
METB :	Microscopie Electronique en Transmission à Balayage
MOCP :	Microscope Optique à Contraste de Phase
MSHA :	Mine Safety and Health Administration
NIOSH :	National Institute for Occupational Safety and Health
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OPPBTP :	Organisme Professionnel de Prévention du Bâtiment et des Travaux Publics
OR :	Odds-ratio
OSHA :	Occupational Safety and Health Administration
PCS :	Profession et catégorie socio-professionnelle
PMA :	Particule minérale allongée

PMAi :	Particule minérale allongée d'intérêt (chrysotile, antigorite, actinolite, anthophyllite, trémolite, amosite, grunérite, crocidolite, riébeckite, winchite, richtérite, fluoro-édénite, ériionite)
PNSM :	Programme national de surveillance du mésothéliome pleural
PR :	Ratio de prévalence
RNV3P :	Réseau national de prévention des pathologies professionnelles
SIR :	Ratio d'incidence standardisé
SMR :	Ratio de mortalité standardisé
SPF :	Santé Publique France
RR :	Rapport de taux d'incidence
TWHS :	Taconite Workers Health Study

Liste des tableaux

Tableau 1 : Minéraux amiantes et leurs homologues non amiantes : composition chimique et numéro CAS.....	16
Tableau 2 : Conclusions de l'analyse des revues de la littérature (AMSTAR2).....	22
Tableau 3 : Synthèse des données de mesure de FCA recensées dans l'expertise de l'Anses de 2009 (d'après Anses, 2009a).....	25
Tableau 4 : Synthèse des données bibliographiques en métrologie/expologie.....	31
Tableau 5 : Répartition des fibres selon leur longueur dans l'étude de Stettler <i>et al.</i> 2008 ...	43
Tableau 6 : Charge pulmonaire en fibres, lors ou post inhalation d'échantillons de fibres de chrysotile (Bernstein <i>et al.</i> 2008, 2018, 2020a, 2021).....	45
Tableau 7 : Charge pulmonaire en fibres, lors ou post inhalation d'échantillons de fibres de crocidolite (Bernstein <i>et al.</i> 2014, 2015, 2018, 2020a, 2021).....	46
Tableau 8 : Charge pulmonaire en fibres, lors ou post exposition (PE) d'échantillons de fibres d'amosite (Bernstein <i>et al.</i> 2011, 2020a, 2021).....	47
Tableau 9 : Synthèse des données issues du PNSM concernant les agents de service hospitaliers (ASH).....	48
Tableau 10 : Synthèse des expositions aux PMA dans les études relatives aux mines de taconite (Anses 2015).....	54
Tableau 11 : Caractéristiques des échantillons utilisés dans les études de Cyphert <i>et al.</i> (2012a), Cyphert <i>et al.</i> (2016), Kodavanti <i>et al.</i> (2014).....	74
Tableau 12 : Synthèse des résultats de l'étude de Kodavanti <i>et al.</i> (2014).....	75
Tableau 13 : Caractéristiques des échantillons utilisés dans les études de Cyphert <i>et al.</i> (2012b) et Cyphert <i>et al.</i> (2015).....	78
Tableau 14 : Proportion de PMAi courtes dans les échantillons utilisés dans des études de Duncan <i>et al.</i> (2010) et Pietruska <i>et al.</i> (2010).....	81
Tableau 15 : Récapitulatif de la relation entre pourcentage de FCA ou PMAi courtes et effets biologiques observés dans les études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>	85
Tableau 16 : Relation dose-réponse pour l'établissement de l'OEL de l'ECHA (exposition vie entière, 8h/j, 5j/semaine).....	94

Liste des figures

Figure 1 : Représentation graphique des particules minérales en fonction de leur morphologie et de leurs dimensions	18
Figure 2 : Diagramme de sélection des études de métrologie et d'expologie	28
Figure 3 : Exemple de FCA isolées (source : LAFP).....	39
Figure 4 : Exemples d'amas de FCA (source : LAFP)	39
Figure 5 : Diagramme de sélection des études épidémiologiques	57
Figure 6 : Diagramme de sélection des études expérimentales	71

1 Contexte, objet et modalités de réalisation des travaux

1.1 Contexte

L'Anses a été saisie en mars 2019 par la Direction Générale de la Santé (DGS) pour réaliser une mise à jour des données sanitaires (épidémiologiques et toxicologiques) et d'exposition aux fibres courtes d'amiante (FCA). Cette demande fait suite à la publication en 2009 d'une première expertise sur le sujet, concluant, sur la base des données disponibles, qu'il n'était pas possible d'écarter avec certitude l'existence de propriétés cancérogènes des FCA (Anses, 2009a). Dans l'hypothèse d'une toxicité des FCA, elle serait certainement inférieure à celle des fibres longues. Les données acquises lors de cette expertise concernant la distribution granulométrique des fibres d'amiante, que ce soit pour l'environnement général, professionnel ou à proximité d'affleurements naturels, soulignent la prépondérance des FCA associées à des concentrations élevées. Ces conclusions étaient fondées sur une analyse documentaire approfondie et une collecte de données sur la distribution granulométrique des fibres d'amiante dans divers environnements, tels que les espaces intérieurs et extérieurs, et dans le milieu professionnel. Depuis la publication de ce rapport, la toxicité des FCA est encore en discussion dans la communauté scientifique et de nouvelles études visant à renforcer les connaissances ont été conduites. Sur le volet « exposition » en particulier, la DGS a commandé en 2011 au Laboratoire Amiante Fibres et Particules (LAFP) de la Ville de Paris une étude dont l'objectif était d'évaluer les empoussièrtements en fibres d'amiante générés lors de la mise en œuvre de nettoyage de dalles de sol en vinyle amiante (DVA) dans un collège et un hôpital. Des niveaux significatifs ayant été relevés sur certains points de mesure, une étude complémentaire a été engagée pour confirmer les résultats dans d'autres locaux. Les concentrations en FCA mesurées dans cette seconde étude sont moins élevées et hétérogènes (entre 1 et 75 FCA/L), sans qu'aucune corrélation avec des fibres d'amiante de longueur supérieure à 5 µm n'ait pu être établie.

1.2 Objet de la demande

Afin d'accompagner les mesures qui seront engagées à la suite des études du LAFP, la DGS a saisi l'Anses afin de réaliser une mise à jour des données sanitaires (épidémiologiques et toxicologiques) et d'exposition aux FCA. Cette analyse couvre les données disponibles en population professionnelle et générale. Elle devra permettre de discuter de l'opportunité de la réalisation d'une évaluation des risques sanitaires (ERS) liés à l'exposition aux FCA.

En accord avec la DGS, et sur proposition de l'Anses après analyse de la saisine avec les experts du CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens » (CES « air »), le périmètre de cette expertise a été étendu aux particules minérales allongées d'intérêt de longueur inférieure à 5µm (PMAi courtes), compte tenu des données analysées dans des précédentes expertises Anses mettant en évidence des effets sanitaires dans des cohortes de travailleurs exposés principalement à des PMAi courtes.

Pour rappel, depuis 2015, l'Anses recommande d'employer le terme de PMAi, qui englobe les particules ayant un rapport d'allongement supérieur à 3, quelle que soit leur nature asbestiforme ou non-asbestiforme, des variétés suivantes (Anses, 2015) : chrysotile, antigorite, actinolite, anthophyllite, trémolite, amosite, grunérite, crocidolite, riébeckite,

winchite, richtérite et fluoro-édénite. Les PMAi incluent également les PMA d'ériionite (zéolithe) (Anses, 2017).

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

En termes de calendrier, la DGS souhaitait que l'expertise soit menée en 2020. Elle a fait l'objet d'un report au programme de travail de l'Anses de 2020-2021, compte tenu de la mobilisation et du nombre limité d'experts spécialistes du domaine pour l'expertise en cours « Evaluation du danger lié à l'ingestion d'amiante » (saisine 2018-SA-0001) (Anses, 2021). Ce décalage a été notifié à la DGS par courrier en date du 5 avril 2019.

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « Fibres courtes d'amiante » l'instruction de cette saisine. Les travaux d'expertise du GT ont été soumis régulièrement au CES « air » (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

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) ».

2 Définitions et terminologie

Les définitions présentées dans ce rapport sont issues des expertises Anses relatives aux « Fibres courtes et fibres fines d'amiante », aux « Fragments de clivage » et aux « Particules minérales allongées » (Anses, 2009a ; Anses, 2015 ; Anses, 2017).

Amiante

L'amiante est un terme commercial qui décrit six minéraux naturels, des silicates hydratés, répartis en deux groupes : les serpentines et les amphiboles. Sa valeur commerciale lui est conférée par différentes propriétés particulières, telles que : faible conductivité électrique et thermique, bonne stabilité chimique, durabilité, haute résistance à la traction, flexibilité, etc. Il existe une certaine confusion associée à la terminologie « amiante » entretenue par les difficultés d'identification des différentes fibres. En effet, plusieurs silicates peuvent se présenter sous deux formes : asbestiforme¹ et non asbestiforme². Le tableau ci-dessous donne la liste des six minéraux silicatés asbestiformes réglementés en tant qu'« amiante » et celle de leurs homologues non asbestiformes et donc non concernés par cette réglementation, avec leurs compositions chimiques et leurs numéros CAS. Dans le groupe des amphiboles, les formes asbestiformes et non asbestiformes de la trémolite, de l'actinolite et de l'anthophyllite ne portent pas un nom différent ; c'est pourquoi, dans différents textes, le terme amiante ou asbestiforme est ajouté au nom du minéral. Le minéral asbestiforme et son équivalent non asbestiforme ont la même composition chimique, mais ils diffèrent par leur mode de croissance cristalline, « unidimensionnel » pour les minéraux asbestiformes et « bidimensionnel » ou « tridimensionnel » pour les minéraux non asbestiformes.

¹ Le terme asbestiforme fait référence à une morphologie (faciès) provenant d'une cristallisation naturelle et unidimensionnelle d'un minéral donnant des fibres ayant l'apparence de cheveux (fibres longues et filiformes). Cette morphologie confère au minéral des caractéristiques particulières dont un rapport d'allongement élevé, et dans certains cas, des propriétés mécaniques accrues (dont la résistance, la flexibilité et la durabilité). Ces fibres sont rassemblées dans des agglomérats ou des faisceaux pouvant facilement se séparer en plus petites fibres (fibrilles). Cet effet est à la base de la terminologie « poly-filamenteux » qui correspond à la caractéristique la plus importante de l'amiante (MSHA, 2005). Quand une pression est appliquée sur une fibre asbestiforme, elle plie plutôt qu'elle ne se brise. Le terme asbestiforme n'a pas été défini pour des besoins réglementaires. Il dépend du processus de croissance du cristal (Anses, 2015).

² Le terme non asbestiforme se rapporte à tout minéral qui n'est pas asbestiforme. Les variétés minérales non asbestiformes ne se développent pas de façon unidimensionnelle en longues fibres, mais plutôt de façon bi ou tridimensionnelle. Lorsqu'une pression est appliquée sur des minéraux non asbestiformes, ces derniers peuvent se briser. Dans le cas des amphiboles, les fragments générés sont plus ou moins allongés et réguliers, leurs faces correspondant souvent à des plans de clivage.

Tableau 1 : Minéraux amiantes et leurs homologues non amiantes : composition chimique et numéro CAS

Variétés amiantes (N° CAS)	Composition chimique	Variétés non amiantes (N° CAS)
Groupe des serpentines		
Chrysotile (12001-29-5)	$[Mg_3Si_2O_5(OH)_4]$	Antigorite (12135-86-3) Lizardite (12161-84-1)
Groupe des amphiboles³		
Amiante actinolite (77536-66-4)	$[Ca_2(Mg, Fe^{2+})_5Si_8O_{22}(OH)_2]$	Actinolite (13768-00-8)
Amiante anthophyllite (77536-67-5)	$[(Mg, Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2]$	Anthophyllite (17068-78-9)
Amiante trémolite (77536-68-6)	$[Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH)_2]$	Trémolite (14567-73-8)
Amosite (12172-73-5)	$[(Mg, Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2]$	Grunerite (14567-61-4)
Crocidolite (12001-28-4)	$Na_2(Fe^{2+}, Mg)_3Fe^{3+}_2Si_8O_{22}(OH)_2$	Riébeckite (17787-87-0)

Ainsi, en Europe, le terme « amiante » fait référence aux fibres asbestiformes.

Fibre⁴

Une fibre se définit comme une particule ayant un rapport longueur/diamètre (L/D)⁵ supérieur à 3, et des côtés approximativement parallèles. Le rapport L/D > 3 est essentiellement basé sur un consensus établi par les hygiénistes. Les minéralogistes préfèrent souvent utiliser un rapport de 5, voire de 10, pour caractériser une fibre (Inserm, 1999).

Fibre OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : Les caractéristiques des fibres prises en compte pour la mesure de la concentration en nombre de fibres dans l'air par microscopie optique à contraste de phase (MOCP) sont définies par une méthode OMS de référence (OMS, 1998). La fibre se présente comme toute particule solide, naturelle ou artificielle, allongée à bords parallèles, ayant un diamètre inférieur à 3 µm, une longueur supérieure à 5 µm et un rapport d'allongement supérieur à 3. Notons que la résolution du microscope optique limite l'observation à des fibres de diamètre supérieur à 0,2 µm.

³ Les amphiboles sont classées en fonction de leur composition chimique : ferromagnésiennes, calciques, calco-sodiques, sodiques.

⁴ Selon les définitions, il est indiqué que le rapport d'allongement doit être strictement supérieur ou supérieur ou égal à 3. Un rapport d'allongement strictement supérieur à 3 est retenu par le GT, conformément à la définition réglementaire d'une fibre.

⁵ Le terme rapport L/D est souvent remplacé par : rapport d'allongement, rapport d'élongation ou aspect ratio (AR).

Fibre réglementaire : Dans l'air, en France, l'arrêté du 19 août 2011 et l'arrêté du 14 août 2012⁶ fixent respectivement les modalités de réalisation des mesures d'empoussièrement en fibres d'amiante dans les immeubles bâtis et les conditions de mesurage des niveaux d'empoussièrement et du contrôle du respect de la Valeur Limite d'Exposition Professionnelle (VLEP) aux fibres d'amiante. Pour l'application de ces arrêtés, sont prises en compte « toutes les fibres d'amiante dont la longueur est supérieure à 5 micromètres, la largeur est inférieure à 3 micromètres et dont le rapport longueur sur largeur est supérieur à 3 » ($L > 5 \mu\text{m}$; $D < 3 \mu\text{m}$; $L/D > 3$). L'analyse des prélèvements est réalisée en microscopie électronique à transmission analytique (META), selon la norme NF X 43-050 de janvier 1996⁷ relative à la détermination de la concentration en fibres d'amiante par META.

Aucun document ne fixe les critères dimensionnels à prendre en compte pour qualifier la présence de fibres d'amiante dans les matériaux.

Autres définitions d'une fibre : Les critères dimensionnels considérés pour la définition des fibres varient selon les pays et organismes consultés, et les méthodes analytiques utilisées. En effet, certains organismes considèrent un rapport d'allongement minimal de 5.

Fibres courtes d'amiante (FCA) et fibres fines d'amiante (FFA)

Les différents types de fibres sont définies comme suit selon leurs caractéristiques dimensionnelles⁸ :

Fibres courtes d'amiante (FCA) : Longueur (L) $\leq 5\mu\text{m}$, Diamètre⁹ (D) $< 3 \mu\text{m}$ et rapport d'allongement (L/D) > 3 .

Fibres fines d'amiante (FFA) : Longueur (L) $> 5 \mu\text{m}$, Diamètre (D) $< 0,2 \mu\text{m}$ et rapport d'allongement (L/D) > 3 .

La représentation des types de fibres d'amiante selon leurs caractéristiques dimensionnelles est disponible en annexe 3.

Particule minérale allongée (PMA)

Ce terme s'applique à toute particule minérale ayant un rapport d'allongement supérieur à 3 (NIOSH, 2011). Dans le cadre de cette expertise, les PMA étudiées sont les PMA courtes ($L \leq 5 \mu\text{m}$) susceptibles d'être inhalées ($D < 3 \mu\text{m}$).

Dans plusieurs publications, le terme PMA est employé sans distinction de la morphologie des particules.

⁶ Arrêté du 19 août 2011 relatif aux modalités de réalisation des mesures d'empoussièrement dans les immeubles bâtis.

Arrêté du 14 août 2012 relatif aux conditions de mesurage des niveaux d'empoussièrement, aux conditions de contrôle du respect de la valeur limite d'exposition professionnelle aux fibres d'amiante et aux conditions d'accréditation des organismes procédant à ces mesurages.

⁷ Une nouvelle version de la norme NF X 43-050 a été publiée en juillet 2021 par l'Afnor.

⁸ Dans l'expertise de 2009, un rapport d'allongement supérieur ou égal à 3 était retenu. Dorénavant, un rapport d'allongement strictement supérieur à 3 est retenu par le groupe de travail, conformément à la définition réglementaire d'une fibre. De même dans l'expertise de 2009, une longueur strictement inférieure à $5 \mu\text{m}$ avait été retenue pour définir les FCA. La longueur d'une fibre OMS étant strictement supérieure à $5 \mu\text{m}$, une longueur inférieure ou égale à $5 \mu\text{m}$ est dorénavant retenue pour les FCA.

⁹ Les termes diamètre, largeur et épaisseur sont utilisés indifféremment dans le rapport.

FCA/PMAi courtes

Fibres courtes d'amiante et autres PMAi non amiante de longueur inférieure ou égale à 5 µm.

Particule minérale allongée d'intérêt (PMAi)

PMA des espèces minérales suivantes : actinolite, anthophyllite, trémolite, amosite/grunérite, crocidolite/riébeckite, fluoro-édénite, winchite, richtérite, érionite, chrysotile et antigorite.

Dans le cadre de cette expertise, les PMAi étudiées sont les PMAi courtes ($L \leq 5 \mu\text{m}$) susceptibles d'être inhalées par l'Homme ($D < 3 \mu\text{m}$).

La figure 1 présente les différentes particules minérales en fonction de leur morphologie (asbestiforme ou non asbestiforme) et de leurs dimensions.

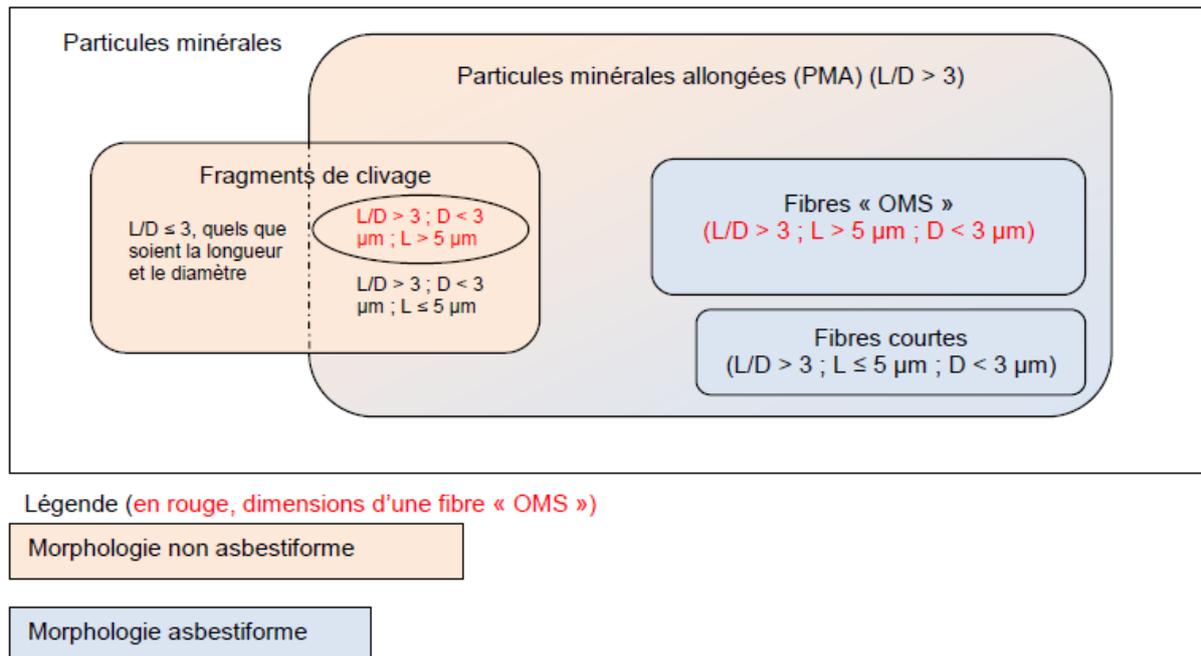


Figure 1 : Représentation graphique des particules minérales en fonction de leur morphologie et de leurs dimensions

3 Méthode de travail

Afin de mettre à jour les données sanitaires et d'exposition relatives aux fibres courtes d'amiante et autres particules minérales allongées de moins de 5 micromètres de longueur, et s'interroger sur la faisabilité de réaliser une évaluation des risques sanitaires liés à une exposition aux FCA et/ou aux PMAi courtes, une synthèse et une analyse critique des données publiées dans la littérature (articles scientifiques) identifiées sur les bases de données bibliographique Pubmed et Scopus a été réalisée.

La première étape a consisté à définir les PECOTS (Population(s), Exposition(s), Comparateur(s), Outcome(s), Timing (durée / période d'exposition), Settings (contexte/ lieu(x)/secteur(s)) les équations de recherche visant à répondre à la question posée.

Les PECOTS retenus sont les suivants : les populations étudiées correspondent à la population professionnelle ou la population générale ; les expositions étudiées sont les FCA ou les PMAi courtes dans l'air ; les outcomes correspondent à tout effet sanitaire identifié en lien avec une exposition aux FCA ou PMAi courtes, les comparateurs sont soit une exposition aux fibres longues ou PMAi de longueur supérieure à 5µm, soit une absence d'exposition aux FCA ou PMAi courtes ; la recherche bibliographique incluait toutes les études (sans restriction géographique) sur l'amiante publiées (en anglais ou en français) après le rapport d'expertise de l'Anses sur les fibres courtes et fines d'amiante (Anses, 2009a), donc à partir de 2008, et toutes les études sur les PMA courtes publiées après le rapport d'expertise de l'Anses sur les fragments de clivage (Anses, 2015), donc à partir de 2014.

Les équations de recherche ont ainsi été formulées à partir des mots clés suivants :

- *Dimensions* : « size », « dimension* », « length », « short »
- *Amiante* : « asbestos », « chrysotile », « amphiboles », « elongated mineral particles », « taconite », « vermiculite », « libby amphiboles », « fluoroedenite »
- *Secteurs* : « cement », « extraction », « mine/miner », « mille/miller », « quarry », « brake », « friction material/product », « vinyl sheet flooring », « paint »

Au total, près de 2400 publications ont été identifiées. Ces études ont fait l'objet d'un premier tri sur lecture du titre et du résumé et ont été réparties par domaine d'expertise : métrologie, toxicologie et épidémiologie. La sélection des articles de chaque domaine est présentée dans les chapitres ad hoc du rapport.

L'analyse des études de métrologie a été conduite à l'aide d'une grille de lecture (cf. chapitre 5).

L'analyse des publications portant sur les effets sanitaires des FCA et des PMA « courtes » a été conduite en 2 étapes :

- Etape 1 : analyse des revues de la littérature disponibles à l'aide de la grille d'évaluation AMSTAR2 (Shea *et al.* 2017) (cf. chapitre 4) ;
- Etape 2 : analyse des études princeps à l'aide d'une grille de lecture spécifique à chaque domaine d'expertise (cf. chapitre 7).

Par ailleurs, le groupe de travail a également inclus dans son analyse les rapports issus de Conventions Recherche et Développement (CRD) et les rapports institutionnels connus *a priori* suivants :

- INRS (2011) « Campagne de mesures d'exposition aux fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission analytique (META) - rapport final »

- LEPI (2012) : « Réévaluation du fond général de pollution par les fibres d'amiante en agglomération parisienne »
- CSTB (2013) « Fibres courtes d'amiante : étude exploratoire dans différents lieux de vie » (2011-CRD-05)
- Anses, BRGM, INRS, LAFP (2018) « Analyse des émissions en particules minérales allongées (PMA) et en silice cristalline générées lors de tests d'usure soumis à des matériaux naturels en laboratoire » (2016-CRD-11)
- DGS-LAFP-CRAMIF-INRS-CTIP (2019) « Etude des expositions professionnelles et environnementales aux fibres d'amiante lors de la mise en œuvre de processus d'entretien de dalles de sols en vinyle amiante ».
- INRS (2022) : « Synthèse des données de mesurage en fibres courtes d'amiante obtenues dans le cadre de la campagne INRS pour la détermination des facteurs de protection assignés des appareils de protection respiratoire utilisés en chantier de désamiantage »
- INSPQ (2011) « Biométrie des fibres dans les tissus pulmonaires de travailleurs québécois atteints d'une maladie professionnelle reliée à l'amiante entre 1988 et 2008. » (2008-CRD-28).

Ces rapports ont été analysés à l'aide des mêmes grilles de lecture que celles employées pour les articles scientifiques.

Une consultation internationale des agences ou autorités nationales dans les domaines de la sécurité sanitaire et/ou du travail (Europe, Amérique du Nord, Australie, Afrique du Sud) a été conduite pour identifier des études en cours sur les FCA et les PMAi courtes (exposition, toxicologie ou épidémiologie). Cette consultation avait également pour objectif d'identifier les pratiques mises en œuvre à l'étranger pour la prise en compte des FCA et des PMAi courtes dans la réglementation applicable aux environnements professionnels et général.

La liste des organismes consultés et le questionnaire transmis sont présentés en annexe 4 de ce rapport. Les éléments transmis lors de cette consultation sont également présentés dans les sections *ad-hoc* du rapport.

Enfin, une analyse des données disponibles *via* le Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM) mené par Santé publique France et *via* le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) a été conduite.

4 Revues de la littérature disponible sur les effets sanitaires des FCA et des PMAi courtes

Les équations de recherches bibliographiques présentées dans le chapitre 3 ont permis d'identifier trois revues de la littérature (et un commentaire de revue) portant spécifiquement sur la question du danger des FCA. Deux revues vont dans le sens d'une absence d'effets sur la santé des FCA (Roggli, 2015 ; Barlow *et al.* 2017) et une revue est en faveur de tels effets (Egilman *et al.* 2018).

Par ailleurs, Militello *et al.* (2021) ont publié très récemment une revue sur les effets sanitaires de l'exposition aux fragments de clivage d'amphiboles par rapport à leurs analogues asbestiformes, mettant en évidence la nécessité d'une réévaluation des propriétés potentiellement dangereuses des amphiboles naturelles et des polymorphes de serpentine. Dans cette revue, différentes études *in vitro*, *in vivo* et épidémiologiques rapportent des informations sur des fragments de clivage dont les dimensions critiques sont similaires à celles des fibres d'amiante, mais très peu d'études rapportées portent sur des FCA ou les PMA courtes. Concernant les FCA, les auteurs concluent que leur pathogénicité ne peut être complètement exclue, en particulier lorsque le niveau d'exposition est élevé. Cette revue, qui ne traite que partiellement de la question des effets sanitaires des FCA et des PMA courtes a été examinée par le groupe de travail mais n'est pas détaillée dans ce rapport.

4.1 Méthode d'analyse de la qualité des revues de la littérature

Une analyse de la qualité méthodologique des revues de Roggli (2015), de Barlow *et al.* (2017) et d'Egilman *et al.* (2018) a été réalisée en utilisant la grille d'évaluation AMSTAR2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*), un outil de mesure servant à évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques (Shea *et al.* 2017). La cotation AMSTAR2 consiste en une grille d'analyse de 16 éléments, lesquels consistent en une brève question d'une phrase et des directives additionnelles concernant le choix de réponses (« oui », « oui partiel » et « non ») (Shea *et al.* 2017). La liste des questions est présentée en annexe 5. L'objectif de cette analyse est d'évaluer et de discuter la confiance globale dans les résultats de la revue. En fonction des réponses aux 16 questions, la confiance dans les résultats de la revue est déclinée en 4 niveaux :

- Forte : aucune faiblesse, ou faiblesse non importante : la revue systématique offre un résumé exact et complet des résultats des études disponibles qui se penchent sur la question à l'étude ;
- Modérée : plus d'une faiblesse non importante : la revue systématique contient plus d'une faiblesse, mais aucun défaut grave. Elle peut offrir un résumé exact des résultats des études disponibles qui se penchent sur la question à l'étude ;
- Faible : un défaut grave: la revue contient un défaut grave et pourrait ne pas offrir un résumé exact et complet des études disponibles qui se penchent sur la question à l'étude ;
- Très faible : plus d'un défaut grave: la revue contient plus d'un défaut grave et n'offre pas un résumé exact et complet des études disponibles.

Une appréciation globale est attribuée à la revue en fonction des réponses aux différentes questions.

Les trois revues ont été analysées de façon indépendante par trois membres du groupe de travail. Le commentaire d'Egilman et Tran (2016) a également été revu par les experts ayant analysé la revue de Roggli (2015).

4.2 Résultats de l'analyse de la qualité des revues de la littérature et conclusions du groupe de travail

Les trois revues de la littérature analysées sont des revues narratives non systématiques de la littérature. Les revues ne respectent pas les critères de qualité méthodologique selon la grille d'évaluation AMSATR2. En particulier, ces revues ne présentent pas (ou très partiellement), la démarche adoptée pour la recherche et la sélection des études décrites. Aucune information n'est disponible concernant les bases de données documentaires explorées (à l'exception de la revue de Barlow *et al.* 2017), les années de recherche, les mots clés utilisés, la méthode de sélection des articles ou les critères d'inclusion ou d'exclusion. En ce sens, ces trois revues s'apparentent davantage à des articles exposant l'opinion des auteurs avec une orientation des études présentées. Les résultats de l'analyse de la qualité par la grille AMSTAR2 de ces trois revues sont présentés en annexe 5.

Concernant la revue de Roggli (2015), les conclusions du groupe de travail rejoignent l'analyse d'Egilman et Tran (2016) à savoir que la revue de Roggli est une revue non systématique, ne prenant pas en compte un certain nombre d'études dans son analyse. Egilman et Tran (2016), bien qu'exposant les aspects politico-économiques de la publication de Roggli, ont réalisé une analyse critique utile et pertinente du contenu de la revue de Roggli, en soulignant les omissions préjudiciables pour une analyse objective, et en reprenant les données mécanistiques sur les effets pathogènes de l'amiante, qui ne sont que partiellement pris en compte dans la publication de Roggli.

Les conclusions de l'analyse de la qualité des trois revues par la grille d'évaluation AMSTAR2 sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conclusions de l'analyse des revues de la littérature (AMSTAR2)

Référence	Evaluation AMSTAR2	Principaux commentaires du groupe de travail
Roggli 2015	Revue de faible qualité	- Revue non exhaustive avec une sélection des études et des résultats présentés dans les études.
Barlow <i>et al.</i> 2017	Revue de faible qualité	- Revue principalement axée sur les résultats des études expérimentales (<i>in vivo</i> principalement). - Etudes épidémiologiques très peu discutées.
Egilman <i>et al.</i> 2018	Revue de faible qualité	- Revue basée sur un nombre très limité d'études. - Absence d'information sur les raisons qui ont amené à ne pas retenir des articles répondant pourtant aux critères d'inclusion énoncés. - Liens d'intérêt non explicites

A l'issue de l'analyse par la grille, le niveau de confiance dans les résultats de ces trois revues est classé faible. Le groupe de travail a néanmoins décidé d'en présenter une synthèse et les principales conclusions, du fait d'informations récentes sur les FCA/PMAi courtes, tout en relativisant ces apports.

4.3 Synthèse et conclusion des revues de la littérature disponible

Ce chapitre présente les conclusions des auteurs des trois revues.

▪ Revue de Roggli (2015)

La revue de Roggli (2015) conclut qu'il n'existe pas de preuve convaincante d'un effet pathogénique des fibres de longueur inférieure ou égale à 5 µm, alors qu'il est démontré qu'une exposition aux fibres longues (*i.e.* L > 5 µm) est associée à une fibrose pulmonaire (*i.e.* asbestose) et à des cancers (carcinomes pulmonaires et mésothéliomes). Cette conclusion s'appuie sur une revue d'études expérimentales *in vivo* et épidémiologiques sélectionnées, évaluant le rôle de la dimension des fibres dans leur pathogénicité. Les études concluant que les FCA seraient dangereuses pour la santé ont été particulièrement revues et critiquées par les auteurs. Par ailleurs, les auteurs indiquent que l'analyse des tissus pulmonaires apporte une preuve supplémentaire de la pathogénicité des fibres longues, particulièrement pour les amphiboles, lesquelles présentent une biopersistance accrue. Les études rapportant une prédominance de FCA dans les échantillons pulmonaires ne remettent pas en cause cette conclusion.

En 2016, Egilman et Tran ont publié un commentaire de la revue de Roggli (2015) soulignant l'orientation de la revue dans le sens d'une innocuité des FCA (Egilman et Tran, 2016). En particulier, Egilman et Tran remettent en question les critiques de Roggli concernant des études en faveur d'un effet des FCA et soulignent le caractère incomplet de la revue. Ils listent en particulier des articles non pris en compte par Roggli (2015) mais présents dans la publication de Boulanger *et al.* 2014 (publication issue de l'expertise Anses sur les FCA et les FFA, Anses, 2009a), articles n'excluant pas un effet pathogène des FCA voire concluant à une association possible.

▪ Revue de Barlow *et al.* (2017)

Barlow *et al.* ont réalisé une revue détaillée des études épidémiologiques et expérimentales (*in vivo* et *in vitro*) examinant la relation entre la longueur des fibres et le développement de pathologies, et particulièrement l'asbestose, le cancer du poumon et le mésothéliome.

Au vu des données analysées, les auteurs concluent :

- Qu'une longueur minimale de 10 µm, voire 20 µm est nécessaire pour augmenter significativement le risque de développer une pathologie liée à l'amiante ;
- Que le risque lié à l'exposition aux FCA apparaît très faible, voire nul ;
- Que la longueur des fibres est un paramètre clé dans la pathogénicité de l'amiante, mais d'autres paramètres tels que la composition chimique et la biopersistance sont également à prendre en considération.

▪ Revue d'Egilman *et al.* (2018)

Egilman *et al.* ont publié une revue destinée à argumenter les limites des règles de comptage des PMA en vigueur aux USA en s'appuyant sur une recherche « systématique » des études publiées et des rapports institutionnels et d'entreprises. Les auteurs prônent le fait que les

règles de comptage des PMA devraient s'appuyer uniquement sur des critères sanitaires, et non sur des considérations métrologiques, méthodologiques ou géologiques. Les auteurs indiquent que les FCA, les FFA, les fragments de clivage des amiantes et d'autres PMA non amiantes affectent la santé. Dans ce contexte, les auteurs sont en faveur de l'utilisation de la microscopie électronique à transmission (MET), et recommandent de ne pas faire la distinction entre les variétés asbestiformes et non asbestiformes des PMAi. Les auteurs invitent à prendre en compte les PMA de moins de 5 µm de long et discutent les limites de la définition d'un rapport d'allongement.

4.4 Conclusions du groupe de travail

En conclusion, ces trois revues de la littérature n'apportent pas de nouveaux éléments sur la toxicité des FCA/PMAi courtes. Une confiance limitée est accordée aux conclusions de ces revues du fait des limites méthodologiques identifiées sur l'identification et la sélection des études rapportées dans les revues.

5 Données météorologiques et exposition aux FCA et aux PMAi courtes

5.1 Rappel des conclusions des expertises de 2009 concernant les FCA et de 2015 concernant les FDC/PMA

5.1.1 Expertise de 2009 concernant les FCA

Les données de mesures et d'expositions aux fibres courtes d'amiante recensées dans la littérature au cours de l'expertise menée en 2009 étaient limitées et ont été complétées par différentes études commandées par l'Anses dans le but de réanalyser des échantillons prélevés et de documenter les distributions granulométriques des fibres d'amiante dans différents environnements professionnels (7 secteurs industriels ont été investigués ; asphalte, fabrication de freins, mines, textile, enlèvement, recyclage et amiante ciment), environnements intérieurs, environnement général extérieur (fond de pollution en Ile de France) ou à proximité d'affleurements naturels (Haute Corse).

L'ensemble de ces données soulignait une présence systématique et en forte proportion de FCA dans tous ces environnements. Des prélèvements contenant uniquement des FCA ont été associés au relargage de Matériaux et Produits Contenant de l'Amiante (MPCA) situés à proximité, reflétant ainsi la dégradation du matériau (Cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Synthèse des données de mesure de FCA recensées dans l'expertise de l'Anses de 2009 (d'après Anses, 2009a)

Environnement	Type d'amiante	FFA+ OMS	FCA	Source des données	Remarques
Environnement général extérieur	Chrysotile	Médiane : 0,12 F/L Max : 0,47 F/L	Médiane : 0,32 FCA/L Max : 2,73 FCA/L 78 à 96%	LEPI (réanalyse échantillons Ile de France, 1993-1995)	Fond de pollution années 70 divisé par 10.
	NR	NR	85 à 92%	Kohyama, 1989 Différents sites au Japon	-
Environnement général intérieur	Chrysotile > 90%	Gamme de concentration : ≈ 0,9 à 16,3 F/L	Gamme de concentration : ≈ 0,9 à 630,9 FCA/L 71% (matériaux amiante ciment) à 98% (calorifugeage) des fibres comptées De 4% (flocage) à 67% (amiante ciment) des échantillons ne	LEPI (réanalyse échantillons bâtiments divers, Ile de France, 1997-2004)	Concentrations et proportions en FCA semblent être influencées par la nature des matériaux à proximité des points de prélèvements

Environnement	Type d'amiante	FFA+ OMS	FCA	Source des données	Remarques
			contiennent que des FCA.		
	NR	NR	90 à 100%	Corn <i>et al.</i> 1991, Lee <i>et al.</i> 1992, Reynolds <i>et al.</i> 1994, Crump <i>et al.</i> 1989, Guillermon <i>et al.</i> 1989	-
Affleurement naturel (Haute Corse) – environnement extérieur	Chrysotile	Fibres totales : 0,94 à 401 F/L moyenne : 19 F/L	Jusqu'à 90%	LEPI (réanalyse échantillons, 2001 – 2002)	Large variation proportion de FCA en fonction des sites de prélèvements et du type de fibres d'amiante
	Trémolite	Fibres totales : 0,94 à 51 F/L Moyenne : 3,7 F/L	50 à 90%		
Affleurement naturel (Haute Corse) – Environnements intérieurs	Chrysotile et trémolite	Moyenne : 0,54 à 14,4 F/L	1,03 à 23,7 FCA/L	DDASS (réanalyse échantillons 2006-2007)	Fibres identifiées à l'intérieur sont les mêmes qu'à l'extérieur sur les zones d'affleurement Certaines situations -> confinement de la pollution à l'intérieur des bâtiments.
Environnements professionnels	98% Chrysotile	OMS (moyennes selon les secteurs) (F/L) : 500 à 9 300 FFA (moyennes selon les secteurs) (F/L) : 400 à 18 400	Moyennes selon les secteurs : 16 300 à 505 200 FCA/L 87 à 96% des fibres comptées Max selon les secteurs : 51 483 à 2,2.10 ⁶ FCA/L	LEPI - IRSST (réanalyse échantillons, 7 secteurs indus. 1990-2006) asphalté, fabrication de freins, mines, textile, enlèvement, recyclage et amiante ciment)	Faible variation des proportions de FCA et de FFA
NR : Non renseigné. LEPI : Laboratoire d'Etude des Particules Inhalées (devenu LAFP). DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (devenue ARS – Agence Régionale de Santé). IRSST : Institut Robert Sauvé en Santé au Travail.					

5.1.2 Expertise de 2015 concernant les FDC/PMA

Dans l'expertise relative aux fragments de clivage (Anses, 2015), peu de données ont été recensées quant à la granulométrie des PMA. Les études les plus informatives sont celles concernant les travailleurs des mines de taconite, exposés, en l'état actuel des données disponibles, à un mélange complexe de particules minérales, dont des « PMA » (d'amphiboles et d'autres espèces minérales), quasi exclusivement non asbestiformes et très majoritairement courtes ($L < 5 \mu\text{m}$) (University of Minnesota, 2014).

L'Anses a recommandé que soit mentionnée dans les rapports d'analyse d'air et de matériaux la présence de PMA de longueur inférieure à $5 \mu\text{m}$ et de diamètre inférieur à $3 \mu\text{m}$ ($L \leq 5 \mu\text{m}$, $D < 3 \mu\text{m}$), pour permettre leur traçabilité.

L'expertise relative aux PMA avait pour objectif d'élaborer des protocoles d'analyse des PMAi dans les matériaux et dans l'air. Dans ces protocoles, le comptage est réalisé sur au moins 2 grilles de microscopie électronique et sur au moins 4 ouvertures de grille, et les FCA ou PMAi courtes doivent faire l'objet d'un comptage différencié selon les critères de comptage suivants :

- Sensibilité analytique pour les PMAi de $L > 5 \mu\text{m}$:
 - o Pour les mesures individuelles : 1 PMAi/L
 - o Pour les mesures à point fixe : 0,3 PMAi/L
- Arrêt de comptage pour les PMAi de longueur $> 5 \mu\text{m}$:
 - o Critères d'arrêt de comptage déterminés en tenant compte de la sensibilité analytique à atteindre ou après observation d'un minimum de 100 PMAi sur au moins 2 ouvertures de grilles par grille.
- Pour les PMAi de longueur $< 5 \mu\text{m}$ ¹⁰, observation de 100 PMAi sur au moins 2 ouvertures de grilles par grille ou observation d'un minimum de 5 ouvertures par grille.

L'Anses avait également recommandé que ces protocoles fassent l'objet d'une étude de faisabilité afin de les tester et les ajuster.

5.2 Nouvelles données disponibles

La méthode de recherche bibliographique appliquée pour identifier les nouvelles données de mesure ou d'exposition aux FCA/PMAi courtes est présentée dans le chapitre 3. A l'issue de cette recherche bibliographique, 37 études ont été identifiées ainsi que 6 rapports institutionnels. Ces 43 références ont été analysées à l'aide d'une grille de lecture par trois experts du groupe de travail (format présenté en Annexe 6). Vingt-huit références ont été exclues car elles ne présentaient pas de données concernant les FCA/PMAi courtes.

¹⁰ Dans l'expertise de 2009, une longueur strictement inférieure à $5 \mu\text{m}$ avait été retenue pour définir les FCA. La longueur d'une fibre OMS étant strictement supérieure à $5 \mu\text{m}$, une longueur inférieure ou égale à $5 \mu\text{m}$ est dorénavant retenue pour les FCA.

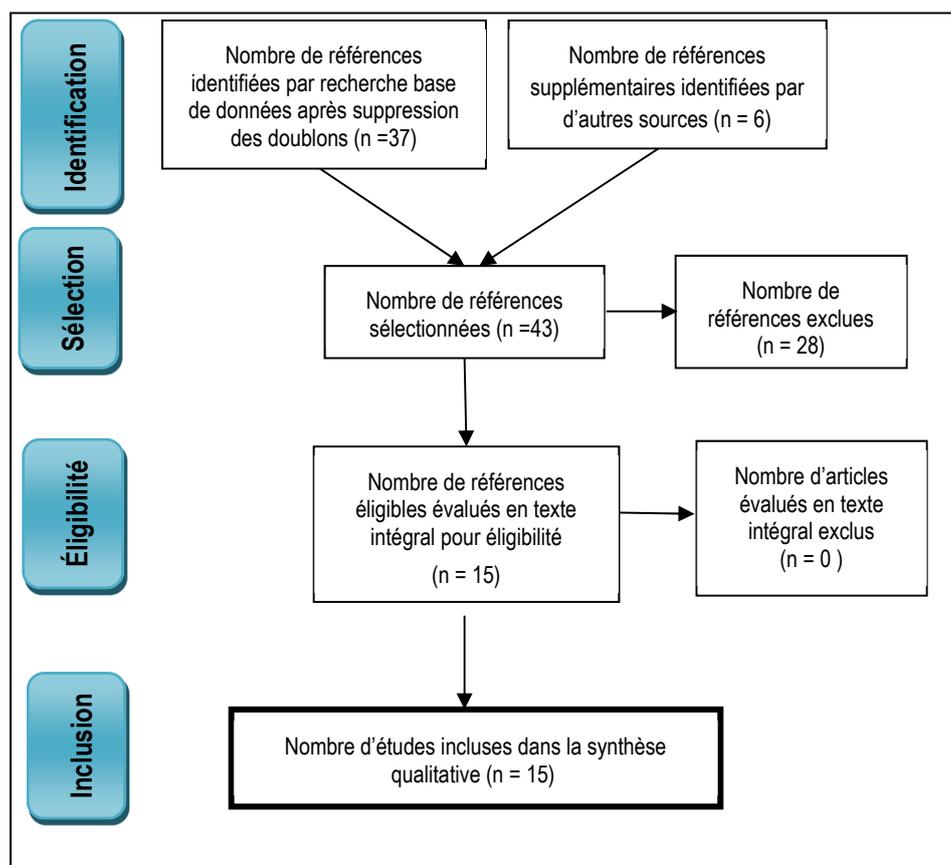


Figure 2 : Diagramme de sélection des études de métrologie et d'exposition

A noter que quelques études revues par le groupe de travail avaient déjà été analysées dans l'expertise « fragments de clivage » (Anses, 2015). Cependant, les analyses réalisées en 2015 avaient pour objectif de s'interroger sur le caractère asbestiforme ou non des fragments de clivage, et non de discuter de l'influence des paramètres dimensionnels sur la toxicité des échantillons.

Parmi les 15 études retenues, 9 études portent sur la mesure de concentration en fibres d'amiante ou PMA dans l'air dans différents secteurs industriels (activités de retrait d'amiante, usine textile, nettoyage de dalles de sol vinyle-amiante (DVA), mine de taconite, agents forestiers à proximité des mines de Libby), une étude sur le mesurage en FCA dans le cadre d'une campagne pour la détermination des facteurs de protection assignés (FPA) des appareils de protection respiratoire (APR) utilisés en chantier de désamiantage, une étude sur la ré-évaluation du fond de pollution par l'amiante en agglomération parisienne, une étude sur la mesure de concentration en FCA dans l'air de différents lieux de vie, une étude sur l'identification d'amiante dans les matériaux naturels et une étude expérimentale visant à déterminer la capacité des roches contenant des amphiboles non asbestiformes à générer des PMA. Une dernière étude avait pour but d'évaluer les distributions complètes en tailles de fibres de chrysotile et d'amphiboles issus de matériaux utilisés dans certaines études antérieures sur animaux afin de résoudre la question de la taille des PMA en lien avec la réponse cancérogène.

Une synthèse de chaque étude est présentée dans le Tableau 4.

Dans l'ensemble de ces études, les analyses ont été effectuées essentiellement en META ou en MEBA, mais les critères de comptage ne sont pas systématiquement renseignés.

Dans les secteurs professionnels investigués dans les études recensées, les nouvelles données confirment une présence prépondérante de FCA/PMA courtes, quelle que soit l'activité professionnelle. Des fibres/PMAi longues sont la plupart du temps comptabilisées même lorsque les concentrations en FCA/PMAi courtes sont importantes.

Concernant plus particulièrement le secteur textile, l'étude de Dement *et al.* 2008 démontre que, même si les usines de textile à l'amiante utilisaient généralement des qualités de chrysotile avec des fibres plus longues, l'aérosol résultant auquel les travailleurs étaient exposés était principalement composé de fibres courtes.

Concernant les activités de retrait d'amiante, la campagne META de l'INRS (2011), met en évidence une proportion de FCA de 68% en moyenne, tous processus confondus. Des concentrations de FCA supérieures à 250000 FCA/L ont été mesurées dans des échantillons constitués de serpentine. Cette proportion varie selon les techniques : 64% pour les techniques de « spatule – raclage », jusqu'à 95% pour les techniques de « perçage-vissage-carottage-tirage de câbles-décapage », et selon les matériaux sur lesquels ont lieu les interventions : 33% pour les terrains amiantifères, 46% pour les canalisations en amiante ciment (découpe au godet, jusqu'à 96% pour les dalles de sols, voire 98% pour les colles de revêtements de sols (hors mortier colle). Les matériaux engendrant les plus fortes concentrations en FCA sont les plâtres amiantés ($FCA_{max} = 256072$ FCA/L), puis les dalles de sol ($FCA_{max} = 158737$ FCA/L). Les médianes varient de 2 à 87 916 FCA/L selon les couples matériau/technique, et les couples matériaux/techniques ayant généré les concentrations médianes en FCA les plus élevées sont les opérations sur des plâtres amiantés (rectifications-ponçage : $FCA_{médiane} = 87916$ FCA/L, burinage-piquage : $FCA_{médiane} = 51593$ FCA/L).

En complément de cette étude, l'INRS a mené en 2014-2015 une seconde étude visant à réévaluer les FPA des APR (INRS, 2022). Cette étude a consisté à mesurer les concentrations en fibres d'amiante (OMS, FFA et FCA) à l'extérieur et à l'intérieur des APR (modifiés pour l'étude), au cours de différentes activités de retrait en chantiers de niveau 3 (c'est-à-dire avec une valeur d'empoussièrement estimée comprise entre 6000 et 25000 F/L (OMS+FFA)) et en chantiers de niveau 2 (valeur d'empoussièrement estimée comprise entre 100 et 6000 F/L (OMS+FFA)). Cent soixante-dix-neuf mesures de FCA ont été réalisées à l'intérieur des APR (adduction d'air et ventilation assistée), contre 180 mesures à l'extérieur des APR. Dans les chantiers de niveau 3, 5% des concentrations à l'intérieur des masques excèdent la valeur de 50 FCA/L. Les concentrations moyennes en FCA à l'intérieur des APR varient de 1,6 à 374,4 FCA/L. Les concentrations maximales en FCA à l'intérieur des APR sont enregistrées pour les opérations d'arrosage de plâtres amiantés (2597,7 FCA/L) et de burinage de plâtres amiantés (1509,0 FCA/L). Pour les chantiers de niveau 2, aucune fibre d'amiante n'a été détectée à l'intérieur des APR pour 86% des prélèvements. La concentration la plus élevée en FCA à l'intérieur des APR a été mesurée lors d'une opération de meulage sur de la colle de revêtement de sol à 10 FCA/L.

L'étude réalisée par le LAFFP en 2019 sur les opérations d'entretien des DVA avec des monobrosses équipées de disques abrasifs montre que 90% des fibres sont des FCA, les concentrations émises pouvant atteindre des valeurs allant jusqu'à 1500 FCA/L selon le type d'entretien des DVA. Tous les prélèvements solides (sur lingettes) ou liquides (effluents de lavage, de décapage ou de rinçage) sont positifs et contiennent des fibres de chrysotile. Les mesures libératoires font état de concentrations en fibres OMS+FFA (FRg) inférieures à 1 F/L, les FCA étant également généralement inférieures 1 FCA/L. Toutefois, sur un site, les concentrations en FCA étaient supérieures à 20 FCA/L.

Cette étude souligne des difficultés à réaliser la mesure des FCA avec précision, celles-ci étant très souvent regroupées en amas de dizaines ou centaines de fibres sans possibilité de pouvoir distinguer les fibres individuelles, ce qui conduit à une sous-estimation certaine de leur nombre. Ce phénomène d'amas et ces difficultés de comptage avaient également été soulignés pour ce même type de matériaux dans l'étude du LEPI de 2006 sur la distribution granulométrique des fibres d'amiante dans l'environnement (air intérieur / air extérieur) prise en compte dans l'expertise de l'Anses de 2009 (Anses, 2009a).

Dans l'air de différents lieux de vie comportant des DVA¹¹ (logements, bureaux et lieux d'enseignement dont le permis de construire était antérieur au 1^{er} juillet 1997) des FCA ont été détectées (concentration > 3 FCA/L) dans 48 % des prélèvements alors que des fibres réglementaires ont été détectées dans 15% des prélèvements (CSTB, 2013). Dans un tiers des situations, des FCA ont été mesurées en l'absence de FRg. Dans les bâtiments, quand des FCA étaient détectées, les concentrations étaient relativement variables, allant de quelques fibres par litre à plusieurs centaines de fibres par litre. Dans un logement, une concentration supérieure à 1000 FCA/L a été mesurée sans qu'une explication à cette concentration élevée ait été trouvée. Des prélèvements complémentaires après conseils de nettoyage humide ont montré une diminution des concentrations (jusqu'à 0,6 FCA/L lors de la 3^{ème} et dernière campagne). Selon les auteurs, la fréquentation du local semble avoir une plus grande influence sur la concentration en FCA dans l'air que la manifestation d'une dégradation du matériau présent. Dans cette étude, des mesures ont également été réalisées en air extérieur, et les concentrations en fibres d'amiante étaient toutes inférieures au seuil analytique (0,3 F/L), à l'exception d'une mesure égale à cette LD (CSTB, 2013).

L'étude de réévaluation du fond de pollution de l'agglomération parisienne réalisée par le LEPI en 2012 souligne une évolution à la baisse par rapport à la précédente évaluation (mesures réalisées entre 1993 et 1995 et mentionnées dans le rapport de l'Anses en 2009) : seuls 12,5% des échantillons présentent des fibres d'amiante contre 98% précédemment, et 55% des fibres détectées sont des FCA contre 87,8% en 1996. Les concentrations maximales ont également diminué : aucune concentration ne dépasse 0,17 F/L quelle que soit la longueur, alors que dans la précédente étude, les concentrations maximales étaient de 0,47 F/L pour les FRg, de 2,73 FCA/L pour les FCA et 2,98 F/L toutes dimensions (LEPI, 2012).

¹¹ Les matériaux présents dans les bâtiments instrumentés sont des dalles de sol vinyle-amiante dans 97 % des cas, et des cartons amiante, plaques rigides (type Pical®) dans 3% des cas (aucune FCA, ni aucune FRg n'a été dénombrée sur chacun des échantillons prélevés en présence de cartons amiante).

1

Tableau 4 : Synthèse des données bibliographiques en métrologie/expologie

	Secteur / matériau Lieu / date des prélèvements	Objectif de l'étude	Méthode d'analyse / critère de comptage	Synthèse / résultats
Shedd (1985)	4 régions minières de crocidolite : Australie occidentale, province du Cap, Bolivie et province du Transvaal	Analyse matériaux	METB	Les FCA sont majoritaires et représentent 70 à plus de 90% des échantillons (avec des différences selon leur origine). Les fibres de crocidolite d'Australie occidentale et de la province du Cap sont plus fines que les fibres de crocidolite de Bolivie et de la province du Transvaal. <u>Points faibles de l'étude :</u> Peu d'échantillons sont étudiés et peu de fibres sont mesurées. La préparation par broyage peut modifier la granulométrie des fibres et notamment leur longueur.
Dement <i>et al.</i> (2008)	Usine textile d'amiante Charleston, Caroline du Sud, USA 1964 à 2008	Développer une méthode pour estimer les expositions spécifiques à une taille de fibres de poussière d'amiante en suspension dans l'air à utiliser dans les enquêtes épidémiologiques sur les relations exposition-réponse	MET selon ISO 10312 (1995) méthode directe modifiée	Des échantillons de filtres archivés collectés entre 1964 et 2008, ont été analysés par MET pour déterminer la distribution bivariée diamètre/longueur des fibres en suspension dans l'air par opération de l'usine. Les FCA sont majoritaires, quelle que soit l'opération et représentent 79,2 à 93,1 % des fibres comptées.
Hart <i>et al.</i> (2009)	Proximité mines de Libby, USA	Analyse d'écorce d'arbres à proximité de mine de vermiculite + prélèvements individuels personnel forestier + prélèvements surfaciques sur vêtements et équipement du personnel	MOCP, MEBA et META META : méthode AHERA de l'EPA	Échantillons écorces : La majorité des fibres d'amiante détectées sont des FCA et présentent des caractéristiques minérales compatibles avec les amphiboles de Libby. Personnel forestier : incohérence sur les résultats rapportés : 57% des structures d'amiante L<5 µm, alors que d'après le tableau 2 de la publication, ce serait 17%. L'analyse des lingettes utilisées pour l'essuyage des combinaisons Tyvek®, des véhicules et des tronçonneuses met en évidence la présence de FCA. Nb : les mesures ont été réalisées lors d'activités simulées par un personnel différent. Le nombre d'échantillons est faible.
INRS (2011)	Activités de retrait d'amiante, différents matériaux et techniques de retrait, France		MET selon NF X 43-050 (1996)	77 chantiers en situation réelle de travail - 29 typologies de chantier – 265 prélèvements. Chantiers sélectionnés en fonction de la nature du matériau amianté et de la technique de traitement employée : activités de retrait d'amiante (sous-section 3)

	Secteur / matériau Lieu / date des prélèvements	Objectif de l'étude	Méthode d'analyse / critère de comptage	Synthèse / résultats
				<p>Empoussièrtements générés par couples « matériau-technique » constitués en moyenne de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 68 % de fibres courtes d'amiante (FCA) , • 17 % de fibres fines (FFA) • 15 % des fibres OMS <p>Médiane = 356 FCA/L (N=265), et concentration maximale en FCA = 256 072 FCA/L.</p> <p>Les médianes en FCA varient de 2 à 87916 FCA/L selon les couples matériau/technique.</p> <p>Les résultats confirment l'absence de corrélation entre la méthode de comptage des fibres d'amiante par MOCP recommandée par l'OMS et celle par META.</p> <p>Les analyses par META mettent en évidence de fortes concentrations en FCA et en moyenne des concentrations équivalentes pour les fibres d'amiante OMS et FFA.</p> <p>Certains matériaux comme les plâtres amiantés génèrent des empoussièrtements très importants. Certaines techniques génèrent des empoussièrtements élevés quel que soit le matériau considéré. Pour certaines typologies, l'utilisation d'appareils de protection respiratoire performants ne permet pas d'assurer la protection des salariés assujettis à une VLEP de 10 F/L.</p>
LEPI (2012)	Air ambiant extérieur, agglomération parisienne 2011-2012	Réévaluation du fond de pollution en amiante	MET selon NF X 43-050 (1996).	<p>Les prélèvements ont été effectués sur 5 sites au cours des 4 saisons (1 semaine de prélèvements, 80 échantillons).</p> <p>MET selon NF X 43-050 (1996).</p> <p>Seuls 10 échantillons sur les 80 présentent des fibres d'amiante (Des amphiboles d'actinolite ont été retrouvées dans 3 échantillons sur ces 10).</p> <p>Les FCA représentent 55% des fibres comptabilisées.</p> <p>La concentration maximale mesurée est de 0,17 F/L et correspond à des FCA.</p>
CSTB (2013)	Lieux de vie, air intérieur, France	Mesurer la concentration en FCA dans l'air de différents lieux de vie (logements, lieux d'enseignement et bureaux principalement) au regard de la présence et de l'état des matériaux	MET selon NF X 43-050 (1996). Prélèvements à l'aide d'une tête Cathia.	<p>48 bâtiments (bureaux 38%, écoles 23% logements 15%) – 138 prélèvements. Matériau présent dans les bâtiments : dalles de sol vinyle-amiante dans 97% des cas.</p> <p>Médianes varient de non détecté à 3,6 FCA/L (écoles).</p> <p>Concentrations en FCA variables : quelques fibres par litre à plusieurs centaines de fibres par litre.</p> <p>Concentration maximale : 1343 FCA/L.</p>

	Secteur / matériau Lieu / date des prélèvements	Objectif de l'étude	Méthode d'analyse / critère de comptage	Synthèse / résultats
		contenant de l'amiante repérés		<p>Un gradient de fréquence de détection et de concentration en fibres courtes semble exister, en fonction de la densité d'occupation des locaux : logement < bureau ~ hôpital < école</p> <p>L'exploitation statistique des données n'a pas permis d'établir de relations claires entre les concentrations en FCA et les facteurs environnementaux étudiés, comme la présence de dégradations, leurs types et étendues, la fréquentation du local et les sollicitations des matériaux.</p> <p>La grande majorité (> 92 %) des FCA comptées étaient très fines et très courtes par comparaison aux FRg représentant moins de 1 % des fibres comptées.</p> <p>FCA détectées (concentration > 3 FCA/L) dans 48 % des prélèvements et FRg, dans 15 % des prélèvements. Dans 1/3 des situations, des concentrations en FCA ont été mesurées en l'absence de FRg</p> <p><u>Point faible</u> : Absence de stratégie détaillée en air extérieur (choix des bâtiments, points de prélèvements ?). Critères d'arrêt de comptage supposés être les mêmes pour FCA et FRg avec sensibilité analytique visée = 0,3 F/L mais il n'est pas précisé si les comptages des 2 classes de fibres étaient différenciés ou non.</p>
Hwang, et al. (2014)	Mines de taconite, USA	Déterminer la distribution de la taille des PMA (longueur et largeur) dans différents endroits représentatifs dans chacune des six mines de taconite	Prélèvement par impacteur MOUDI™. MET (ISO 13794, méthode indirecte, utilisation ultra-sons)	<p>Les PMA courtes de 1 à 3µm de longueur et de 0,2 à 0,5 µm de largeur représentent la fraction la plus élevée des concentrations en PMA.</p> <p>Ces PMA courtes représentent un sous-ensemble des définitions des fragments de Suzuki ($L \leq 5\mu\text{m}$ et $D \leq 0,25 \mu\text{m}$) et de clivage.</p> <p><u>Point faible</u> : l'étude comprend un nombre limité d'échantillons. Par ailleurs l'utilisation d'ultra-sons pour la préparation des échantillons est susceptible de casser les fibres en fibres plus courtes. Les prélèvements sont effectués à poste fixe dans certaines zones représentatives des groupes d'exposition similaire (GES) identifiés, mais il ne s'agit pas de prélèvements individuels.</p>
Courtice (2016)	Usine de fabrication de produits textiles, en caoutchouc et en amiante-ciment Chine 2006 44 échantillons	Décrire l'exposition aux fibres d'amiante dans une usine chinoise de fabrication de produits textiles, en caoutchouc et en amiante-ciment sur l'ensemble du spectre de tailles de fibres	MEBA, ISO 14966 modifiée	<p>Comptage de structures.</p> <p>70% des fibres comptées ont un diamètre < 0,25 µm et 76% sont des FCA. L'étude met en évidence une perte d'information si les mesures sont effectuées en MOCP plutôt qu'en MET (fibres fines et courtes non détectées en MOCP).</p>

	Secteur / matériau Lieu / date des prélèvements	Objectif de l'étude	Méthode d'analyse / critère de comptage	Synthèse / résultats
		par microscopie électronique à balayage		
Chatfield (2018)	Chrysotile Calidria® de Coalinga 6 échantillons de trémolite de morphologies différentes, utilisés par Davis <i>et al.</i> (1991) dans des études animales	Evaluer par MET les distributions complètes en tailles de fibres de chrysotile et d'amphiboles issues de matériaux restants de certaines études antérieures sur animaux afin de résoudre la question de la taille des EMP en lien avec la réponse cancérigène.	MET Méthode d'analyse pour les suspensions aqueuses de chrysotile conforme à EPA- 600/4-83-043 (U.S. EPA, 1983)	Deux comptages sont effectués : un pour les fibrilles de longueur 0,5 µm ou plus, et un pour les fibrilles soit L > 5 µm, soit L > 10 µm. Les deux comptages sont ensuite mathématiquement combinés en une seule distribution. Comparaison chrysotile Coalinga et Chrysotile UICC-D et WDC : distributions de la longueur des fibrilles commencent à diverger de celles du chrysotile de Coalinga à des longueurs supérieures à 5 µm et une divergence significative ne se produit que pour des longueurs dépassant approximativement 10 µm. Les fibrilles plus longues que 10 µm ne constituent qu'environ 1% du total des fibrilles pour les 3 références de chrysotile. Au-delà de 10µm ; le chrysotile de Coalinga contient des fibres moins longues que les deux autres références. Pour le chrysotile de Coalinga 80% des fibres ont une longueur de 0,7 µm. PMA de trémolite : 6 échantillons issus des expériences animales de Davis <i>et al.</i> (1991) Les longueurs d'environ 200 PMA inférieures ou égales à 5 µm ont été mesurées pour chacun des échantillons de trémolite. Les médianes se situent toutes entre environ 0,9 µm et 1,15 µm et les rapports de forme médians sont d'environ 4,0-4,5. Le nombre de PMA de L ≤ 5 µm est largement supérieur au nombre de PMA plus longues que 5 µm, avec des facteurs allant jusqu'à 84,5. <u>Point faible</u> : L'interprétation des distributions de taille des EMP dans cet article est basée sur un protocole développé par Chatfield, présenté lors de l'Asbestos Conference en 2010 mais non publié dans une revue internationale.
Oberta <i>et al.</i> (2018)	Revêtement de toiture bituminée Etats-Unis 2015-2016	Evaluer la capacité de libération des fibres d'amiante de matériaux altérés (Tests d'exposition de longue durée aux conditions ambiantes de 2 panneaux de toiture amiantés) et caractériser la population de fibres	Prélèvement par micro- vide à la surface de matériaux dégradés Analyses MET	Les FCA dans les échantillons prélevés à la surface de revêtements de toiture bitumineux amiantés dégradés sont très largement majoritaires (> 96,6%). A noter que les fibres comptées ont un ratio L/D > 5.

	Secteur / matériau Lieu / date des prélèvements	Objectif de l'étude	Méthode d'analyse / critère de comptage	Synthèse / résultats
Anses - BRGM-INRS- LAFP (2018)	Roches contenant des amphiboles asbestiformes et non asbestiformes France 2017-2018	Détermination de la capacité des roches contenant des amphiboles non asbestiformes à générer des PMA de type OMS, dès lors que ces roches sont soumises à des contraintes mécaniques se traduisant par l'émission de poussières fines (et silice cristalline).	MET	<p>Dans les conditions de l'essai, toutes les roches émettent des PMA d'amphiboles (PMA). Ces PMA sont, pour la plupart, des PMA courtes (longueur < 5 µm), probablement en lien avec le mode de génération. Néanmoins, la plupart des roches émettent des PMA de dimensions OMS dans des proportions variables, pouvant aller jusqu'à 33 %.</p> <p><u>Point fort :</u> Intéressant sur le volet méthodologique et d'acquisition de données émettant des réserves sur les modalités d'obtention des PMA, sur les difficultés d'analyse et sur la lourdeur de mise en œuvre des protocoles.</p> <p><u>Points faibles :</u> Les matériaux ont été soumis à une sollicitation mécanique particulière, l'interprétation des résultats de cette étude est ainsi limitée à ces conditions expérimentales Les résultats de densités et de concentrations sont divergents entre les deux laboratoires. Cela pourrait être dû au fait que deux filtres par échantillon étaient prélevés consécutivement et non simultanément et pourrait traduire une faible répétabilité entre les deux essais d'attrition. Absence d'inter-comparaison en termes de caractérisation morphologique, de comptage et d'analyse des PMA entre les 2 laboratoires d'analyse.</p>
DGS-LAFP- CRAMIF- INRS-CTIP (2019)	Entretien de dalles vinyle amiante (DVA)	Mesure des niveaux d'empoussièrement des procédés couramment mis en œuvre lors de l'entretien des DVA		<p>90% des fibres sont des FCA, pouvant atteindre des valeurs élevées selon le type d'entretien des DVA.</p> <p>Ce rapport souligne que les résultats de concentrations en FCA ne sont pas pris en compte dans la réglementation en milieu professionnel. Il émet des propositions de préconisations à mettre en place pour l'entretien des DVA et de réflexions à avoir sur la métrologie des FCA pour le comptage des amas afin d'estimer leur importance.</p>
Shao et al. (2020)	Mines taconite, USA 2010 - 2011	Réanalyse MET - portions de filtres prélevés entre 2010- 2011, pour analyse MOCP initiale GES.		<p>Complète étude de Hwang 2014 1268 échantillons => 11 147 PMA éligibles (D ≥ 0,01 µm, L ≥ 0,3 µm et L/D ≥ 3) La distribution de la taille des PMA = lognormale bivariée, dans laquelle les longueurs et les largeurs des PMA individuelles suivent une distribution lognormale univariée. Le centre de la distribution globale des PMA de cette étude se situe à L = 1,78 µm et D = 0,25 µm</p>

	Secteur / matériau Lieu / date des prélèvements	Objectif de l'étude	Méthode d'analyse / critère de comptage	Synthèse / résultats
				<p>La majorité des PMA sont des PMA « Suzuki » courtes ($L \leq 5 \mu\text{m}$ et $D \leq 0,25 \mu\text{m}$)</p> <p>Point faible : Dénombrement <i>a priori</i> effectué sans prise en compte de la nature des PMA (la gamme des objets dénombrés est donc plus importante en MET qu'en MOCP mais on ignore toujours si toutes les PMA considérées sont des amphiboles ou autres). La surface effective de filtration n'est pas prise en compte, et l'utilisation d'ultra-sons pour la préparation des échantillons est susceptible de casser les fibres en fibres plus courtes. Un potentiel biais pourrait être apporté par l'exploration d'un nombre d'ouvertures différent entre les 2 méthodes (15 en méthode directe et 10 en méthode indirecte) indépendamment d'un objectif de SA ou d'un nombre de PMA.</p>
Dell et al. (2021)	Mines de taconite, USA	Données de surveillance de l'air ambiant recueillies par les exploitants actuels de l'installation Northshore dans la communauté de Silver Bay.	MET (analyse chimique + diffraction)	<p>Données de surveillance de l'air ambiant recueillies par les exploitants actuels de l'installation Northshore dans la communauté de Silver Bay.</p> <p>926 échantillons d'air ambiant comprenant 12 928 PMA (structures de particules avec un rapport L/D $\geq 3:1$) collectés durant 26 ans à proximité d'une installation de traitement de taconite ont été analysés. 82% des PMA avaient une longueur $\leq 3 \mu\text{m}$ et 97 % des PMA avaient un rapport L/D moyen $< 20:1$.</p> <p>Seulement 7,3% des 12 765 PMA totales comptées selon la méthode MDH 852 étaient plus longues que $5 \mu\text{m}$ avec un rapport d'allongement $\geq 3:1$, tandis que 10,2 % des 6 175 PMA d'amphiboles dénombrées selon la méthode MDH 852 étaient plus longues que $5 \mu\text{m}$ avec un rapport d'allongement $\geq 3:1$.</p>
INRS (2022)	Activités de retrait d'amiante, différents matériaux et techniques de retrait, France 2014-2015	Réévaluer en META les facteurs de protection assignés (FPA) pour les APR	MET	<p>Mesures en fibres courtes d'amiante issues de la campagne de réévaluation des FPA d'APR (adduction d'air et ventilation assistée). La mesure de FCA a été réalisée dans 6 chantiers de désamiantage de niveau 3^a et dans 3 chantiers de niveau 2^b : mesures à l'extérieur des APR (N=131 pour chantiers niveau 3, et N=49 pour chantiers niveau 2) et à l'intérieur des APR (N=129 pour chantiers niveau 3, et N=50 pour chantiers niveau 2) (les APR ont été modifiés pour l'étude).</p> <p>Chantiers niveau 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FCA extérieur APR : moyenne entre 161 ((Calorifuge - Spatule / raclage) et 971 692 FCA/L (isolant acoustique / sablage), max entre 1 491 et 1 630 960 FCA/L (isolant acoustique / sablage) - FCA intérieur APR : pour 72% des prélèvements aucune fibre détectée (soit 93 prélèvements sur 129) et moins de 4 fibres

	Secteur / matériau Lieu / date des prélèvements	Objectif de l'étude	Méthode d'analyse / critère de comptage	Synthèse / résultats
				<p>comptées pour 88% des prélèvements (soit 113 sur 129). Moyenne entre 1,6 (Calorifuge - Spatule / raclage) et 374,4 FCA/L (plâtres amiantés/ burinage) ; max entre 1,9 (Isolant acoustique / Sablage) et 2597,7 FCA/L (plâtres amiantés / arrosage)</p> <p>Chantiers niveau 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FCA extérieur APR : moyenne entre 28 (Colle de revêtement de sol / Finition - nettoyage zone par aspiration) et 94 022 FCA/L (colle de carrelage mural / ponçage), max entre 70 (Colle de revêtement de sol / Finition - nettoyage zone par aspiration) et 149 126 FCA/L (colle de carrelage mural /burinage). - FCA intérieur APR : pour 86% des filtres, aucune fibre d'amiante détectée (soit 43 prélèvements sur 50), et 98% des filtres moins de 4 FCA comptées (soit 49 prélèvement sur 50). Moyenne entre 1,5 (Colle de carrelage mural / burinage, Colle de revêtement de sol / ponceuse-rectifieurs, finition-nettoyage zone par aspiration) et 5,8 FCA/L (colle de revêtement de sol / meuleuse), max entre 1,6 (Colle de carrelage mural / burinage, colle de revêtement de sol / ponceuse-rectifieuse) et 10 FCA/L (colle de revêtement de sol /meuleuse) <p>Présence d'amas signalée sur échantillons extérieurs des APR : canalisation amiante ciment (déseboîtage avec casse des conduits), colle revêtement de sol (ponceuse/rectifieuse, finition nettoyage zone par aspiration), mastic (burinage), isolant acoustique/enduit/mastic (ramassage déchets), calorifuge (spatule/raclage).</p>
<p>^a : la valeur d'empoussièrement estimée sur les chantiers de niveau 3 est comprise entre 6000 et 25000 F/L (fibres OMS + FFA)</p> <p>^b : la valeur d'empoussièrement estimée sur les chantiers de niveau 2 est comprise entre 100 et 6000 F/L (fibres OMS + FFA)</p> <p>MEBA : Microscopie électronique à balayage analytique ; MET : Microscopie électronique à transmission ; META : Microscopie électronique à transmission analytique ; METB : Microscopie électronique en transmission à balayage ; MOCP : Microscopie optique à contraste de phase</p>				

5.3 Métrologie des FCA/PMAi courtes

La métrologie des FCA mise en œuvre pour l'acquisition de données d'exposition environnementale ou professionnelle est effectuée au moyen de la microscopie électronique à transmission analytique à partir de filtres de prélèvements d'air et repose sur la norme NF X43-050 : « Qualité de l'air – Détermination de la concentration en fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission – Méthode indirecte (janvier 1996 puis juillet 2021¹²).

Ces analyses sont réalisées à des grossissements d'au moins x10 000.

Les FCA sont définies par une longueur $L \leq 5 \mu\text{m}$, un diamètre $D < 3 \mu\text{m}$ et un rapport $L/D > 3$. Seules les fibres supérieures en longueur à $0,5 \mu\text{m}$ sont en général retenues dans les comptages. Les fibres d'amiante sont identifiées à partir de l'observation de critères morphologiques, cristallographiques et chimiques.

Le comptage des FCA est généralement réalisé conjointement avec le comptage des fibres longues. Le nombre de fibres courtes peut être très supérieur à celui des fibres longues dans certains cas. Il est dès lors impératif de dissocier le comptage des deux populations de fibres, courtes et longues. Les modalités de comptage des FCA/PMAi courtes sont les suivantes :

- 1) Le comptage est réalisé sur au moins 2 grilles de microscopie électronique et sur au moins 2 ouvertures de grilles par grille soit sur au moins 4 ouvertures de grille ;
- 2) Les critères d'arrêt de comptage sont :
 - a) avoir compté au moins 100 FCA/PMAi courtes
 - ou
 - b) avoir observé un nombre d'ouvertures minimum correspondant à la sensibilité analytique visée. Celle-ci est de 0,3 FCA/PMAi courte par litre pour les prélèvements en air ambiant et de 1 FCA/PMAi courte par litre pour les mesures individuelles en hygiène du travail.¹³

Le comptage des fibres longues doit être poursuivi même si le critère d'arrêt de 100 fibres courtes est atteint, ceci afin de ne pas sous-estimer le nombre de fibres longues. Le comptage des fibres longues est poursuivi jusqu'à atteindre la sensibilité analytique visée ou le nombre de 100 structures fibreuses.

Pour l'analyse de FCA, la finesse et la petite taille de ces fibres rend l'acquisition d'informations cristallographiques par diffraction électronique souvent infructueuse en raison de clichés de diffraction de piètre qualité ou de l'absence de spots de diffraction.

Les FCA peuvent se retrouver sur les filtres de prélèvements d'air soit sous forme isolée (Cf. Figure 3) soit regroupées en amas comme pour certains matériaux tels les DVA. Dans certains cas, les amas de fibres courtes peuvent se présenter de manière allongée avec les dimensions d'une fibre réglementaire ($L > 5 \mu\text{m}$, $D < 3 \mu\text{m}$ et $L/D > 3$) et doivent alors être comptés comme des FRg au sens de la norme NF X43-050 (voir annexe J de la norme - 2021).

¹² La mise à jour de la norme n'a pas d'impact sur les critères de comptage des FCA

¹³ Dans la mesure où il n'existe pas de valeur seuil pour les FCA/PMAi courtes, la sensibilité analytique pour les FCA/PMAi courtes est prise par défaut identique à la SA pour les fibres longues. Ceci permet de comparer les données acquises sur les différentes populations de fibres.

En présence d'amas, le résultat du comptage est grandement sous-estimé. En effet, certains amas peuvent contenir plusieurs dizaines, voire plusieurs centaines de FCA qu'il est impossible de dénombrer séparément (Figure 4). Dans ces conditions, le comptage des fibres est biaisé.

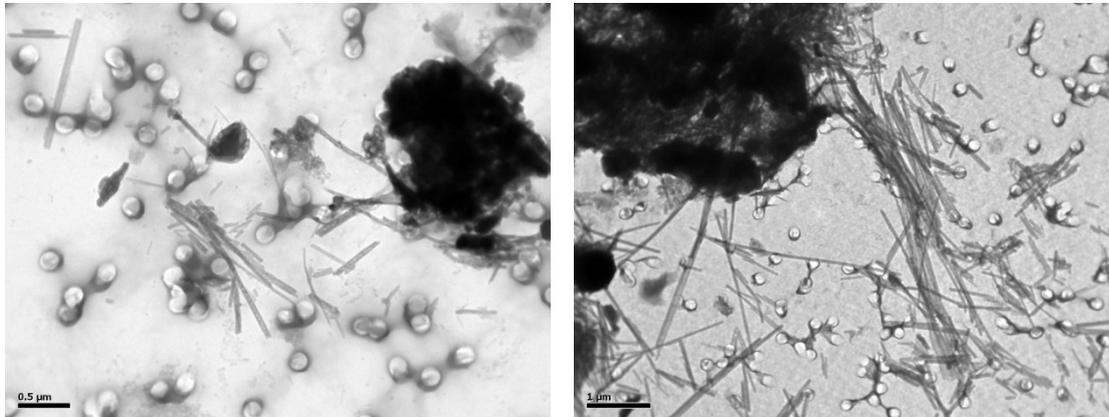


Figure 3 : Exemple de FCA isolées (source : LAFP)

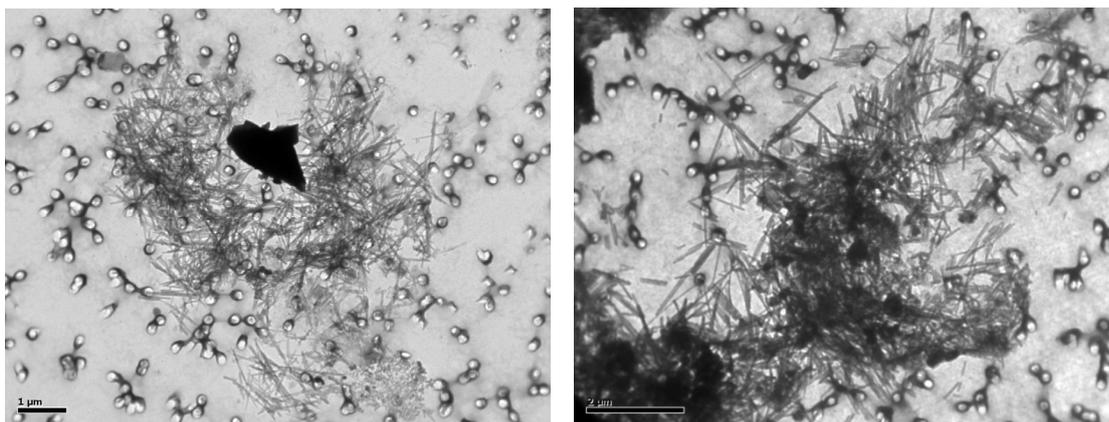


Figure 4 : Exemples d'amas de FCA (source : LAFP)

Il n'est pas possible de savoir si ces amas pré-existent dans l'air ou bien s'ils sont produits au cours du traitement du filtre de prélèvement.

La technique actuelle de préparation des échantillons, telle que décrite dans la norme NF X 43-050 ne permet pas de distinguer les fibres courtes élémentaires dans ces amas. A noter que la présence d'amas n'est généralement pas mentionnée dans les rapports d'essais des laboratoires.

5.4 Discussion, conclusion

Une quinzaine d'études s'intéressant aux FCA/PMAi courtes ont été publiées depuis 2009. Le plus grand nombre d'études porte sur des mesures de FCA dans l'air au cours de différentes activités professionnelles. Les études les plus détaillées sont les études françaises qui ont fait suite à l'expertise FCA de 2009 (INRS, 2011 ; LEPI, 2012 ; CSTB, 2013 ; DGS-LAFP-CRAMIF-INRS-CTIP, 2019 ; Anses-BRGM-INRS-LAFP, 2018 ; INRS, 2022).

L'ensemble des études confirme la présence prépondérante des FCA/PMAi courtes quelles que soient les activités professionnelles investiguées. Le plus souvent, des fibres/PMAi de longueur supérieure à 5 µm sont présentes lorsque les FCA/PMAi courtes ont été comptabilisées, bien que dans certains logements, des FCA/PMAi courtes ont été mesurées en l'absence de fibres/PMAi longues.

Dans la plupart des études, les modalités de comptage des FCA/PMAi ne sont pas précisées. Or, afin de ne pas biaiser une population de fibres par rapport à une autre, il est indispensable d'effectuer un comptage différencié des deux populations et respecter des critères d'arrêt de comptage définis (Cf. § 5.3).

Une autre problématique soulevée dans ces études, est la présence d'amas mis en évidence notamment lors du nettoyage de DVA à l'aide de monobrosse (étude DGS/LAFP). Cette présence d'amas a également été relevée lors de l'étude relative aux FPA pour d'autres processus (comme par exemple le déseboîtage de canalisations en amiante ciment) (INRS 2022). Toutefois, en l'état des connaissances, il n'est pas possible de savoir si ces amas sont générés par le mode de préparation des échantillons ou bien s'ils préexistent dans l'air.

L'étude visant à réévaluer les facteurs de protection assignés des appareils de protection respiratoire met en évidence la présence de FCA/PMAi courtes à l'intérieur des APR pour certaines opérations, à des concentrations allant jusqu'à plus de 2 500 FCA/L.

A l'heure actuelle, les FCA/PMAi courtes ne faisant pas l'objet d'une réglementation particulière, elles ne sont généralement pas mesurées par les laboratoires accrédités pour les prélèvements d'air (ambiant ou au poste de travail). En revanche, pour la recherche d'amiante dans les matériaux, la présence de toute fibre de longueur > 0,5 µm conduit à un résultat positif. Un matériau peut donc être déclaré comme amianté quand bien même il ne contiendrait que des FCA/PMAi courtes.

Faisant suite aux recommandations de l'expertise de l'Anses de 2015 relative aux PMAi, l'OPPBTP, missionné par la DGT, la DGS et la DGPR, mène actuellement un projet intitulé CARTO PMAi, pour :

- Finaliser les protocoles de mesurage exploratoire des PMAi dans les matériaux et dans l'air en réalisant des mesures sur le terrain permettant de tester, d'ajuster et de valider les conditions de leur mise en œuvre technique ;
- Elaborer un cahier des charges techniques pour la conduite de campagnes exploratoires de mesures de terrain ;
- Coordonner les campagnes de mesures exploratoires en PMAi et en silice cristalline alvéolaire sur le terrain.

Dans le cadre de ce projet, les FCA/PMAi courtes étant mesurées, des données complémentaires sur les FCA/PMAi courtes pour diverses situations en carrières, dans le bâtiment et les travaux publics, pour différents couples matériaux/techniques seront prochainement disponibles.

6 Données de biométrie relatives aux FCA et aux PMAi courtes

6.1 Données chez l'Homme

6.1.1 Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2009 concernant les FCA

Les conclusions de l'expertise de 2009 concernant les données de biométrie chez l'Homme soulignent le fait qu'il existe de nombreux facteurs influençant la détection des FCA dans les échantillons biologiques et que la META est la technique la plus appropriée pour fournir une caractérisation fiable de l'ensemble de la distribution granulométrique.

Les données expertisées en 2009 ont mis en évidence que « *globalement, il n'existe pas de populations dans laquelle les FCA ne sont pas associées à la présence de fibres longues dans le poumon. Par ailleurs, les expositions au chrysotile sont presque systématiquement associées à la présence d'amphiboles résultant soit d'une "contamination" géologique du minerai soit à l'utilisation concomitante d'amphiboles industrielles. Les paramètres granulométriques et donc les proportions de FCA, de FFA et de fibres OMS sont gouvernés par le type de fibres. Il est donc important de rapporter des informations détaillées par type de fibre en particulier pour les amphiboles. En règle générale, la longueur et le diamètre varient de pair pour un type de fibre donné. La longueur et le diamètre des fibres ainsi que la proportion de FCA sont systématiquement inférieurs dans la population générale par rapport aux groupes exposés. La migration des fibres d'amiante vers des sites extra-pulmonaires où elles peuvent s'accumuler concerne à la fois les FCA et les FLA. Bien que des fibres longues d'amiante, et plus singulièrement des FFA, soient retrouvées au niveau de la plèvre pariétale, la proportion de FCA, en particulier de FCA de chrysotile, y est globalement plus élevée que dans le poumon [...] Au final, aucune des données biométriques ne permet de définir un rôle éventuel des FCA dans la pathologie humaine, en dehors d'une corrélation entre FCA de trémolite et fibrose rapportée par plusieurs auteurs. Ceci suggère que ces fibres présentent éventuellement des propriétés fibrogènes, mais le rôle d'une rétention accrue de FCA dans les zones de fibrose ne peut formellement être exclu* ».

6.1.2 Nouvelles données disponibles

Sept études de biométrie chez l'Homme présentant des informations sur les dimensions des PMAi ont été identifiées dans la littérature (Adib *et al.* 2013¹⁴ ; Barbieri *et al.* 2012 ; Blake *et al.* 2017 ; Dodson *et al.* 2014 ; Dodson *et al.* 2020 ; Germine et Puffer, 2015 ; Graham *et al.* 2018). L'étude la plus informative car portant sur le plus grand nombre de sujets et présentant une analyse systématique des FCA, des FFA et des fibres OMS dans les échantillons pulmonaires est celle d'Adib *et al.* 2013 décrite ci-après. Les autres références identifiées sont des études de cas unique (Blake *et al.* 2017 ; Dodson *et al.* 2014 ; Graham *et al.* 2018 ; Dodson *et al.* 2020) ou des études portant sur un nombre très restreint d'individus (Barbieri *et al.* 2012 ;

¹⁴ Publication issue du rapport de l'INSPQ « Biométrie des fibres dans les tissus pulmonaires de travailleurs québécois atteints d'une maladie professionnelle reliée à l'amiante entre 1988 et 2008 » (INSPQ, 2011)

Germine et Puffer, 2015). Ces études, dont la portée des résultats est très limitée, ne sont pas décrites dans ce rapport.

L'étude d'Adib *et al.* (2013) a pour objectif d'étudier les relations entre les caractéristiques des fibres en rétention dans le poumon et les maladies liées à l'amiante chez les travailleurs indemnisés. Pour cela, les données collectées entre 1988 et 2007 à des fins d'indemnisation ont été utilisées et les teneurs pulmonaires en fibres d'amiante de 123 travailleurs québécois ont été décrites selon les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents professionnels et les maladies (asbestose, mésothéliome pleural, cancer du poumon). Les analyses ont été réalisées en META et les résultats sont rapportés par type de fibres (chrysotile, amosite, crocidolite et trémolite) pour 3 classes granulométriques (définies par les auteurs)¹⁵ :

- Les FCA ($0,5 < L < 5 \mu\text{m}$; $D < 3 \mu\text{m}$ et $L/D \geq 3$) ;
- Les FFA ($L \geq 5 \mu\text{m}$; $D < 0,2 \mu\text{m}$ et $L/D \geq 3$) ;
- Les fibres OMS ($L \geq 5 \mu\text{m}$, $0,2 \mu\text{m} \leq D < 3 \mu\text{m}$ et $L/D \geq 3$).

L'analyse des résultats montre que, en général, les concentrations moyennes des FCA sont plus de deux fois plus élevées que celles des fibres longues, quel que soit le type d'amiante ou la pathologie. En termes de proportion sur l'ensemble des fibres en rétention dans le poumon observées, 50% sont des FCA, 30% sont des FFA et 20% sont des fibres OMS. Les fibres de chrysotile et de trémolite sont celles pour lesquelles on observe les proportions de FCA les plus importantes.

En conclusion, cette étude confirme la part importante représentée par les FCA dans l'ensemble des fibres identifiées, toujours associée à la présence de fibres longues. La faible proportion de fibres OMS par rapport aux FCA et aux FFA dans les échantillons pulmonaires des travailleurs atteints d'une pathologie liée à l'amiante renforce, selon les auteurs, la pertinence de prendre en compte d'autres critères dimensionnels pour caractériser les risques sanitaires liés à l'amiante. En revanche, cette étude n'apporte pas d'éléments sur la pathogénicité des FCA. De plus, comme cela est souligné par les auteurs, la population étudiée est non représentative des travailleurs québécois exposés à l'amiante.

6.2 Données chez l'animal

6.2.1 Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2009 concernant les FCA

Dans l'expertise de 2009, seules les études expérimentales par inhalation avaient été répertoriées afin de se rapprocher des conditions d'exposition de l'Homme (chambre d'inhalation ou « nose only »). Après analyse des données disponibles, les conclusions étaient les suivantes : *« A la lecture des résultats issus des études expérimentales, il ressort que plusieurs conclusions vont dans le sens d'une plus grande biopersistance des fibres longues, avec toutefois quelques résultats peu différenciés, voire contraires, qui suggèrent que des facteurs autres (concentration des fibres dans l'aérosol, dimensions des fibres, traitement lors de la préparation...) sont susceptibles d'influencer les résultats. Si la biopersistance, en tant*

¹⁵ Dans l'expertise Anses de 2009, un rapport d'allongement supérieur ou égal à 3 était retenu. Dorénavant, un rapport d'allongement strictement supérieur à 3 est retenu par le groupe de travail, conformément à la définition réglementaire d'une fibre. De même dans l'expertise Anses de 2009, une longueur strictement inférieure à $5 \mu\text{m}$ avait été retenue pour définir les FCA. La longueur d'une fibre OMS étant strictement supérieure à $5 \mu\text{m}$, une longueur inférieure ou égale à $5 \mu\text{m}$ est dorénavant retenue pour les FCA.

que telle, est un paramètre critique du potentiel toxique des fibres, il y a quelques arguments pour considérer que l'impact en termes de toxicité d'une fibre courte sera moindre que celui d'une fibre longue. Toutefois, compte tenu de la répartition numérique des fibres dans les différentes classes granulométriques, au sein d'un échantillon, il faut aussi considérer que le nombre de fibres courtes en rétention dans le poumon est toujours en large excès, par rapport aux fibres longues [...]. En conclusion, il ressort qu'il est impossible d'exploiter les résultats issus des études expérimentales concernant la biopersistance pour apprécier la dangerosité des FCA par rapport à celle des fibres longues (longueur supérieure à 5 µm) ».

6.2.2 Nouvelles données disponibles

Six études portant sur la biopersistance des PMAi chez le rat (Bernstein *et al.* 2008, 2011, 2014, 2015, 2018, 2020a, 2020b et 2021) et chez le singe (Stettler *et al.* 2008) ont été identifiées dans la littérature.

Stettler *et al.* 2008 ont réalisé une étude de suivi de la charge pulmonaire et d'histologie pulmonaire post exposition de singes à des fibres courtes de chrysotile. Les singes ont été exposés par inhalation à des fibres « courtes » pendant 18 mois à une concentration de 1,0 mg/m³ (65 % des fibres ont une longueur inférieure ou égale à 5 µm). Une première étude de suivi à 10 mois post exposition a été publiée en 1985 (Platek *et al.* 1985). Dans l'étude de Stettler, 9 singes ont été suivis pendant 11,5 ans. Les caractéristiques des fibres chez ces 9 animaux sont présentées dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Répartition des fibres selon leur longueur dans l'étude de Stettler *et al.* 2008

Longueur	Répartition des fibres selon la longueur (% de fibres)				Charge pulmonaire
	L ≤ 5 µm	L > 5 µm	L > 10 µm	L > 20 µm	
Moyenne (µm)					63 +/- 30 x 10 ⁶ f/g de tissu pulmonaire sec
3,5	65 %	35 %	13%	2,3%	

L'étude de Stettler *et al.* (2008) rapporte une persistance des fibres de chrysotile à 11, 5 ans, la présence de corps asbestosiques de longueur géométrique moyenne (10,9 µm), supérieure à celle des fibres nues observées dans le poumon (3,2 à 3,7 µm) principalement dans l'interstitium à proximité des bronchioles et des petits vaisseaux sanguins pulmonaires, sans observation de lésions pulmonaires.

Les auteurs soulignent que la méthode de préparation des échantillons par broyage pouvait altérer les propriétés de surface des fibres. La méthode de préparation des échantillons pulmonaires peut également avoir un impact sur la charge pulmonaire et la longueur des fibres. Le séchage des tissus suivi d'une incinération à basse température pouvant conduire à des cassures transversales des fibres conduisant à une augmentation de la charge pulmonaire et une diminution de la longueur des fibres.

Concernant les travaux de Bernstein *et al.* deux études ont rapporté les effets d'un composé de joint destiné à sceller l'interface entre panneaux muraux, dans lequel ont été ajoutées des fibres de chrysotile (Bernstein *et al.* 2008, 2011). Dans l'étude de 2008, des fibres de chrysotile seules ont été également testées, ainsi que des fibres d'amosite dans l'étude 2011. Six études ont rapporté les résultats des effets de poussières de freins automobiles, un matériau qui contient du chrysotile (Bernstein *et al.* 2014, 2015, 2018, 2020a, 2020b, 2021). Dans les études 2014 et 2015, deux autres échantillons ont été employés : un échantillon de poussières

de freins avec ajout de chrysotile d'une part et un échantillon de poussières de freins avec ajout de crocidolite d'autre part. Dans les études 2018, 2020a et b, 2021, des échantillons de fibres de chrysotile et de crocidolite seuls ont été également employés, ainsi que de l'amosite (Bernstein *et al.* 2020a).

Les études de Bernstein *et al.* ont été effectuées, soit pour étudier la biopersistance, soit les effets pathologiques (cf. chapitre 7.4). Dans ce dernier cas, les animaux étaient exposés à des échantillons de fibres d'amiante qui contenaient un nombre donné de fibres longues par cm³ d'aérosol (≥ 100 fibres $> 20 \mu\text{m}$ de longueur (European Commission (EC) Biopersistance Protocol ; Bernstein et Riego-Sintes, 1999), ce qui ne permet pas de définir la toxicité spécifique des fibres courtes, mais il est possible de comparer la rétention des fibres de longueur supérieure à $20 \mu\text{m}$ et celle des fibres de longueur inférieure à $5 \mu\text{m}$. Les données disponibles sur la charge pulmonaire en fibres sont résumées dans les tableaux suivants, par type de fibre d'amiante. La charge pulmonaire en fibres est exprimée par rapport au nombre total de fibres OMS (Bernstein *et al.* 2008) ou au nombre total de fibres (Bernstein *et al.* 2011, 2014, 2015, 2018, 2020a, 2021).

Tableau 6 : Charge pulmonaire en fibres, lors ou post inhalation d'échantillons de fibres de chrysotile (Bernstein *et al.* 2008, 2018, 2020a, 2021)

Durée exposition	Durée post exposition (PE)	Charge % fibres L ≤ 5µm /Nb total fibres PE	Charge % fibres L ≥ 20µm /Nb total fibres PE	Référence
6h/jour ; 5 jours	3 jours	82,5%	0,2%	Bernstein <i>et al.</i> 2008 ^(a)
28 jours (low) ¹⁶	0 jour	90,9% à J14 expo	0,7% à J14 expo	Bernstein <i>et al.</i> (2018) ^(b)
	0 jour	92,1% à J28 expo)	0,2% à J28 expo	
	14 jours	89,0%	0,3%	
	28 jours	92,8%	0,2%	
28 jours (high) ¹⁷	0 jour	84,5% J14 expo	0,1% à J14 expo	Bernstein <i>et al.</i> (2018) ^(b)
	0 jour	91,0% à J28 expo	0,3% à J28 expo	
	14 jours	88,8%	0,4%	
	28 jours	93,6%	0,2%	
6h/j, 5j/sem, 13 sem (low) ¹⁸	0 jour	83,4%	0,4%	Bernstein <i>et al.</i> (2020) ^(c,d) (data 3 mois PE)
	3 mois	84,7%	0,014%	
	12 mois	94,2%	0,25%	
(high) ¹⁹	0 jour	82,5%	0,4 %	Bernstein <i>et al.</i> (2021) ^(c,d) (data 12 mois PE)
	3 mois	75,3%	0,055%	
	12 mois	95,2%	0,24%	

^(a) Absence d'effet pathologique, analyse des fibres en MET ;

^(b) Absence d'effet pathologique, analyse des fibres en MEB ;

^(c) Fibrose grade 4 (4/4 rats) 28 jours PE ;

^(d) A noter que les auteurs indiquent qu'il convient de noter que le nombre de particules et de fibres courtes incluait des débris provenant de l'incinération des poumons ainsi que des particules et des fibres liées à l'exposition (Bernstein *et al.* 2021).

Tableau 7 : Charge pulmonaire en fibres, lors ou post inhalation d'échantillons de fibres de crocidolite (Bernstein et al. 2014, 2015, 2018, 2020a, 2021)

Durée exposition	Durée post exposition (PE)	Charge fibres L ≤ 5µm /Nb total de fibres PE	Charge fibres L ≥ 20µm /Nb total de fibres PE	Référence
6h/jour, 5 jours	7 jours	51,0%	9,9%	Bernstein <i>et al.</i> (2014) ^(a)
	32 jours	54,7%	9,0%	
	91 jours	42,7%	14,8%	
5 jours	365 jours suite 2014	Evaluation de la clairance demie-vie > 1000 jours	Evaluation de la clairance demie-vie > 1000 jours	Bernstein <i>et al.</i> (2015) ^(b)
28 jours (low) ²⁰	0 jour	59,3% à J14	47,3% à J14	Bernstein <i>et al.</i> (2018) ^(c)
	0 jour	42,3% à J28	51,3% à J28	
	14 jours	47,3%	2,9%	
	28 jours	51,3%	3,5%	
28 jours (high) ²¹	0 jour	50,1 % à J14	9,5% à J14	
	0 jour	58,3% à J28	8,1% à J28	
	14 jours	41,1%	13,1%	
	28 jours	55,4%	10,0%	
89 jours	0 jour	44,5%	13,3%	Bernstein <i>et al.</i> (2020) Part I (data 90J PE); 2021 ^(d,e) (data 12 mois PE)
	3 mois	47,3%	10,5%	
	12 mois	22,5%	24,6%	

^(a) Réponse inflammatoire et fibrose grade 4 (31/31 rats) à 24 mois (sacrifice final), analyse des fibres en MEB ;

^(b) Réponse inflammatoire et fibrose grade 4 (31/31 rats) à 24 mois (sacrifice final), analyse des fibres en microscopie confocale ;

^(c) Fibrose grade 4 (31/31 rats) à 24 mois (sacrifice final)

^(d) Fibrose grade 4 (31/31 rats) à 24 mois (sacrifice final)

^(e) Cf note (d) tableau chrysotile.

¹⁶ Low = 866 F/cm³ (fibres totales) et 193,1 F/cm³ (fibres OMS)

¹⁷ High = 810 F/cm³ (fibres totales) et 219 F/cm³ (fibres OMS)

¹⁸ Low = 665 F/cm³ (fibres totales) et 119 F/cm³ (fibres OMS)

¹⁹ High = 753 F/cm³ (fibres totales) et 233 F/cm³ (fibres OMS)

²⁰ Low = 866 F/cm³ (fibres totales) et 193,1 F/cm³ (fibres OMS)

²¹ High = 810 F/cm³ (fibres totales) et 219 F/cm³ (fibres OMS)

Tableau 8 : Charge pulmonaire en fibres, lors ou post exposition (PE) d'échantillons de fibres d'amosite (Bernstein et al. 2011, 2020a, 2021)

Durée exposition	Durée post exposition (PE)	Charge fibres L ≤ 5µm /Nb total de fibres PE	Charge fibres L ≥ 20µm /Nb total de fibres PE	Référence
6h/jour, 5 jours	0 jour	44,6%	11,8%	Bernstein <i>et al.</i> (2011) ^(a)
	7 jours	46,4%	11,1%	
	30 jours	48,3%	11,0%	
	90 jours	47,9%	11,5%	
	12 mois*	41,1%	14,1%	
89 jours	0 jour	52,4%	10,6%	Bernstein <i>et al.</i> (2020a) (data 90J PE) ; 2021 ^(b,c) (data 12 mois PE)
	3 mois	41,7%	11,6%	
	12 mois	36,5%	13,3%	

* : Durées post exposition étudiées : 0, 1, 2, 7, 14, 30, 90, 18, 275 et 365 jours

^(a) Fibrose grade 4) 28 jours PE, analyse des fibres en MET

^(b) Fibrose grade 4 (31/31 rats) à 24 mois (sacrifice final)

^(c) Cf note (d) tableau chrysotile.

Pour les études utilisant du chrysotile, un pourcentage de rétention des fibres courtes supérieur à celui des fibres longues est rapporté quelle que soit la durée post-exposition. Le nombre des fibres courtes est aussi supérieur à celui de fibres longues. Les mêmes observations sur la fréquence relative du nombre de fibres longues et courtes sont valables pour les amphiboles, avec toutefois un différentiel moins grand entre les deux longueurs de fibres, sauf dans le cas de l'exposition de 89 jours avec mesures de la rétention à 12 mois post-exposition.

En conclusion, les auteurs de ces études constatent que les effets les plus marqués sont associés à un pourcentage de rétention plus élevé de fibres longues, à long terme, comparativement aux fibres courtes, ce qui va dans le sens des hypothèses formulées jusqu'ici sur la toxicité relative des fibres, selon leurs dimensions. Au final, ces études ne permettent pas d'individualiser les effets des fibres courtes, mais elles montrent que ces fibres sont présentes tout au long de l'exposition et pendant la durée post-exposition. Par ailleurs la méthode de préparation des échantillons par broyage pourrait altérer les propriétés de surface des fibres et conduire à une augmentation de la charge pulmonaire et une diminution de la longueur des fibres.

7 Données sanitaires relatives aux FCA et aux PMAi courtes

7.1 Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM)

Le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) a été mis en place en 1998 par l'Institut de veille sanitaire (InVS, devenu Santé Publique France (SPF)). Ses objectifs sont d'estimer les tendances de l'incidence et de la fraction des mésothéliomes pleuraux attribuable aux expositions professionnelles à l'amiante, de contribuer à la recherche et à l'amélioration des techniques diagnostiques, et d'évaluer la prise en charge médico-administrative des patients atteints de cette pathologie. Le PNSM enregistre les cas incidents de mésothéliomes pleuraux dans une vingtaine de départements couvrant une population de 16 millions d'habitants selon des procédures standardisées²².

En juin 2021, 3524 cas de mésothéliomes pleuraux expertisés étaient saisis dans le PNSM.

Parmi les professions ayant pu être exposées de façon préférentielle aux FCA (cf. chapitre 5.2), une étude est actuellement menée par l'équipe EPICENE de l'unité Inserm 1219 (ISPED-Université de Bordeaux) concernant les agents de service hospitaliers (ASH) qui ont pu être exposés aux FCA lors du passage de la monobrosse sur des dalles de sol vinyle-amiante.

Sur la période 1998-2021, 41 cas de mésothéliomes pleuraux chez des personnes ayant exercé au moins une fois le métier d'ASH ont été enregistrés dans le PNSM. L'analyse de l'exposition professionnelle et extra-professionnelle (l'exposition extra-professionnelle n'est évaluée et rapportée que pour les sujets sans exposition professionnelle) à l'amiante de ces 41 cas est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Synthèse des données issues du PNSM concernant les agents de service hospitaliers (ASH)

	Hommes N=2 730		Femmes N=794		Total N=3 524	
	n	%	n	%	n	%
Au moins un emploi en tant qu'ASH¹	8	0,3	33	4,2	41	1,2
<i>Aucune exposition professionnelle</i>	<i>1</i>	<i>12,5</i>	<i>18</i>	<i>54,5</i>	<i>19</i>	<i>46,3</i>
<i>Aucune exposition extra-professionnelle</i>	<i>1</i>		<i>5</i>		<i>6</i>	

²² [Programme national de surveillance du mésothéliome pleural \(PNSM\) : vingt années de surveillance des cas, de leurs expositions et de leur reconnaissance médico-sociale \(France, 1998-2017\) \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr)

	Hommes N=2 730		Femmes N=794		Total N=3 524	
	n	%	n	%	n	%
<i>Exposition extra-professionnelle possible</i>	0		3		3	
<i>Exposition extra-professionnelle probable</i>	0		2		2	
<i>Exposition extra-professionnelle très probable</i>	0		8		8	
<i>Exposé en tant qu'ASH</i>	0	0,0	2	6,1	2	4,9
<i>Exposé dans un autre emploi qu'ASH</i>	7	87,5	13	39,4	20	48,8

¹ PCS (professions et catégories socio-professionnelles) 1994 = code 5222 (Agents de service hospitaliers (du public ou du privé)).

Sur les 41 cas qui ont exercé au moins une fois le métier d'ASH, 19 n'ont aucune exposition professionnelle à l'amiante en dehors de l'exposition potentielle liée à l'utilisation de la monobrosse et 2 ont une exposition professionnelle uniquement dans leur emploi d'ASH du fait de contact avec des matériaux autres que les DVA.

Une étude préliminaire a été conduite en 2019 à SPF (dans le cadre d'un stage de Master 1) afin de déterminer si ces mésothéliomes pleuraux, sans exposition professionnelle autre que l'utilisation de monobrosse, étaient en excès par rapport à ce qui est attendu dans la population générale. Cette étude préliminaire, dont les résultats ne sont pas publiés, suggère que l'incidence du mésothéliome pleural chez les ASH est supérieure à l'incidence attendue en l'absence d'exposition à l'amiante (Menant 2019). Ces résultats doivent être confirmés par une étude plus approfondie, qui pourrait inclure des cas de mésothéliomes identifiés dans d'autres secteurs professionnels connus comme exposant majoritairement à des FCA afin d'augmenter la puissance de l'étude.

7.2 Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P)

Le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) est un réseau de professionnels de la santé au travail regroupant 28 centres de consultation de pathologies professionnelles et environnementales (CCPPE) de France. Les données des patients venus consulter dans ces CCPPE pour des motifs divers, dont celui du diagnostic de l'origine professionnelle de la pathologie, sont rassemblées dans une base de données sécurisées gérée par l'Anses.

Les données recueillies dans la base de données sont codées selon des nomenclatures internationales (CIM-10²³ pour les pathologies, CITP-08²⁴ pour les postes de travail) ou nationales (NAF-08²⁵ pour les secteurs d'activité). Les expositions professionnelles sont codées selon un thésaurus des expositions professionnelles. La probabilité de lien entre la pathologie observée et les expositions recensées (imputabilité) est estimée par un médecin expert du CCPPE selon une échelle à 4 niveaux (pas de relation, faible, moyenne ou forte).

Dans le cadre des travaux d'expertise relatifs aux FCA et PMAi courtes, une extraction des données du RNV3P sur la période 2001-2019 a été effectuée dans l'objectif d'identifier des pathologies liées à l'amiante chez des ASH, étant donné que cette profession peut être exposée à des FCA *via* le passage de monobrosse sur des DVA. Pour cela, les données du RNV3P ont été analysées afin de recenser le nombre d'ASH exposés à l'amiante et d'identifier leur pathologie en se focalisant sur le mésothéliome, la fibrose pleurale et l'asbestose.

Un premier tri selon le secteur d'activité (code NAF-08²⁵) a été effectué pour recenser les patients exposés à l'amiante ayant travaillé dans le secteur hospitalier (n=825). Puis un deuxième tri selon le poste de travail (code CITP-08²⁴) a été effectué pour recenser les patients exerçant les professions suivantes dans le secteur hospitalier :

- Agents d'entretiens dans les bureaux, les hôtels et autres établissements (n=9) ;
- Balayeurs et manœuvres assimilés (n=1).

Enfin, les pathologies de ces patients ont été identifiées. **Aucun des dix patients exerçant la profession d'agent d'entretien ou de balayeur dans le secteur hospitalier et exposés à l'amiante n'est atteint de mésothéliome pleural, de fibrose pleurale ou d'asbestose.**

A noter que le RNV3P et le PNSM sont deux bases de données différentes en termes d'informations et d'interprétation. En effet, le PNSM est un programme dédié au suivi des cas de mésothéliomes pleuraux dans 20 départements français, contrairement au RNV3P qui n'enregistre que les patients adressés en CCPPE présentant un problème de santé au travail, que ce soit pour établir un diagnostic de maladie en lien avec le travail, un suivi post exposition ou un avis d'aptitude. En conséquence, le RNV3P ne couvre pas systématiquement les cas de mésothéliomes dans ces régions.

7.3 Données épidémiologiques

7.3.1 Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2009 concernant les FCA

Dans le précédent rapport de l'Anses sur les FCA et les FFA (Anses, 2009a), l'analyse à partir des données épidémiologiques des éventuels effets des FCA repose principalement sur deux approches indirectes possibles. La première s'attache à décrire les données concernant les secteurs industriels, classés en fonction de la connaissance *a priori* des concentrations en FCA, en privilégiant les secteurs où ces concentrations sont décrites comme étant les plus fortes. La seconde s'intéresse à décrire les différences de risque de mésothéliome ou de cancer du poumon observées dans certains secteurs industriels à l'aide d'analyses comparatives voire de méta-analyses. En effet, plusieurs hypothèses, dont les critères dimensionnels des fibres, ont été envisagées pour expliquer ces différences entre secteurs.

²³ CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^e révision

²⁴ CITP-08 : Classification internationale type de professions 2008

²⁵ NAF-08 (ou APE) : code d'activité principale exercée

Les secteurs à plus forte prédominance de FCA incluent le secteur de l'amiante-ciment, des matériaux de friction, de la réparation des systèmes de freinage et des mines. Le secteur textile a également été analysé dans la mesure où certaines études permettent de comparer les résultats issus des secteurs miniers où l'amiante a été extrait avec les résultats du secteur textile où celui-ci a été utilisé et où la proportion de FCA paraît plus faible.

Les effets sanitaires rapportés dans le rapport d'expertise concernent principalement le mésothéliome et le cancer bronchique. La conclusion de l'expertise sur l'effet sur la santé des FCA présentée ci-après est reprise telle quelle du rapport d'expertise.

« L'analyse des études épidémiologiques est en faveur de l'existence d'un excès de risque de mésothéliome et / ou de cancer bronchique (qui reste à préciser) significatif, dans certains secteurs industriels présentant les plus fortes concentrations en FCA et plus particulièrement dans le secteur des mines. Cependant, l'étude spécifique de la cohorte du secteur textile de Caroline du Sud qui offre la particularité de concerner des travailleurs exposés à des fibres de chrysotile provenant des mines de Québec mais avec des caractéristiques dimensionnelles supposées différentes (proportion de FFA plus élevée), montre un niveau de risque plus élevé que dans le secteur des mines. A l'inverse, il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque dans le secteur de la maintenance des systèmes de freinage (proportion élevée de FCA associée à une modification des propriétés physico-chimiques), tant pour le mésothéliome que pour le cancer bronchique.

Pour les études positives dans les secteurs d'intérêt à fortes concentrations en FCA, l'excès de risque apparaît plus faible que dans les secteurs comportant une proportion plus importante de fibres $\geq 5 \mu\text{m}$. Toutefois, l'interprétation de ces résultats est délicate, en raison de la variété des fibres d'amiante utilisées, de la variation des niveaux d'exposition, de la présence de co-facteurs différents selon les secteurs industriels, et enfin de la contamination du chrysotile par des amphiboles à des taux variables selon les cas. La prise en compte inconstante de ces facteurs et la qualité méthodologique variable des études, ne semblent cependant pas pouvoir totalement expliquer les différences constatées entre secteurs industriels. Une variabilité des distributions granulométriques des fibres d'amiante (notamment les proportions de FCA) entre les secteurs et une toxicité moindre des FCA pourraient constituer une hypothèse plausible pour expliquer les différences d'excès de risque entre ces secteurs. Toutefois, les faibles variations des proportions de FCA observées dans les données acquises au cours de cette expertise pour quelques secteurs industriels suggèrent un effet limité de ces variations granulométriques par rapport aux différences d'effets sanitaires observées en fonction des secteurs industriels.

L'incertitude qui pèse sur les estimations des niveaux d'expositions, le caractère non représentatif des données météorologiques disponibles et la présence, même en faible proportion, de fibres de longueur $\geq 5 \mu\text{m}$ dans les secteurs où l'excès de risque est plus faible, ne permettent pas toutefois de conclure formellement à l'absence ou à l'existence d'un faible effet cancérigène des FCA.

Les données issues des méta-analyses confortent ces résultats, mettant ainsi en évidence des différences d'excès de risque [de mésothéliome ou de cancer bronchique] entre ces différents secteurs industriels, présent dans le secteur minier, mais absent ou faible dans ceux de l'amiante-ciment et de la maintenance des mécanismes de freinage. Ces données mettent par contre en avant le rôle majeur du type de fibres, les plus forts risques [de mésothéliome ou de cancer bronchique] étant observés dans les secteurs utilisant des fibres amphiboles.

Les travaux récents de l'EPA et du NIOSH sur la modélisation des relations dose-effet pour le cancer bronchique (et le mésothéliome pour l'EPA), utilisant une matrice emplois-expositions

et comportant des données métrologiques en META, apportent des éléments intéressants. La prise en compte des fibres les plus fines permet ainsi d'améliorer significativement l'adéquation des modèles estimant les pentes [des relations dose-effet] pour le cancer bronchique et le mésothéliome. Concernant les fibres courtes, les résultats sont moins probants, du fait d'une forte corrélation statistique entre les nombres de fibres des différentes classes de longueur ($<$ ou $\geq 5 \mu\text{m}$). Dans l'étude réalisée pour l'EPA, la prise en compte des fibres de longueur $\leq 5 \mu\text{m}$ n'améliore pas l'adéquation du modèle et les auteurs considèrent que celles-ci ne doivent pas être prises en compte dans l'estimation des relations dose-effets. La question de la définition d'une classe dimensionnelle la plus représentative des effets sur la santé des fibres d'amiante reste donc à poser, même si les données de l'EPA (fibres $L > 10 \mu\text{m}$ et $D < 0,4 \mu\text{m}$) apportent des éléments nouveaux.

Au final, la toxicité des FCA évaluée d'un point de vue épidémiologique ne peut être écartée, bien que certains auteurs considèrent que celle-ci est nulle. L'existence d'un effet non nul, mais faible des FCA apparaît ainsi comme une hypothèse conservatrice ».

7.3.2 Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2015 concernant les FDC/PMA

L'objectif de l'expertise scientifique sur les fragments de clivage d'amphiboles était d'évaluer les effets sanitaires associés aux fragments de clivage en se focalisant sur les critères morphologiques non asbestiformes (vs asbestiformes). Les effets sanitaires liés aux critères dimensionnels des PMA n'étaient pas évalués spécifiquement dans le cadre de cette expertise mais certaines données analysées ont mis en évidence une prédominance des PMA courtes par rapport aux PMA de longueur supérieure à $5 \mu\text{m}$.

L'expertise sur les fragments de clivage (Anses, 2015) a identifié quatre groupes majeurs d'études rapportant des données sur les PMA, dont les conclusions sont rapportées *in extenso* ci-après :

- Les études relatives aux travailleurs des mines d'or de Homestake (USA)

La majorité des études sur les PMA dans les mines d'or provient du site de Homestake, dans le Dakota du Sud, aux États-Unis. Cette mine a été exploitée presque continuellement depuis 1876.

Les mineurs d'or de Homestake ont été exposés à des mélanges d'amphiboles « non asbestiformes », composés majoritairement de cummingtonite-grunérite (69 %), d'actinolite-trémolite (15 %) et d'autres variétés « non asbestiformes ».

Les données d'exposition professionnelle montraient qu'environ 94% des fibres avaient une longueur inférieure ou égale à $5 \mu\text{m}$, avec un diamètre moyen de $0,13 \mu\text{m}$ et une longueur moyenne de $1,1 \mu\text{m}$. La plupart des PMA observées par META (70-80%) avaient une longueur inférieure ou égale à $5 \mu\text{m}$. Pour la population entière de PMA, les moyennes géométriques étaient de $3,2 \mu\text{m}$ pour la longueur et de $0,4 \mu\text{m}$ de diamètre.

Les études de cohorte portant sur les travailleurs des mines d'or de Homestake montraient un excès de mortalité par cancer bronchique mais aucun décès par mésothéliome chez les travailleurs par rapport à la population de référence.

La conclusion de l'expertise est la suivante : « *En termes d'exposition aux amphiboles, les mineurs de la mine de Homestake semblent n'avoir été exposés qu'à des particules non asbestiformes, donc à des fragments de clivage. Néanmoins, en raison de l'absence de*

mesure d'exposition spécifique aux amphiboles non asbestiformes (mesures de poussières totales), du fait de co-expositions à la silice cristalline et dans une moindre mesure au radon et à l'arsenic et des difficultés d'identification des mésothéliomes à partir des certificats de décès dans la période considérée, les données ne permettent pas de conclure sur les effets sanitaires des fragments de clivage ».

- Les études relatives aux mines de taconite (Minnesota – USA)

La taconite est un minerai de quartzite ferrifère constitué de silice et d'oxydes de fer présent dans le Nord Est du Minnesota dont l'exploitation a débuté dans les années 50 (mines de taconite du Mesabi Iron Range). Des préoccupations au sujet de la santé des travailleurs des mines et de la population environnante ont été soulevées dès les années 70. En 2008, une vaste étude épidémiologique sur la santé des travailleurs de la taconite, financée par l'Etat du Minnesota, a été mise en place à partir de cette cohorte, suite à la mise en évidence d'un nombre élevé de mésothéliomes parmi ces travailleurs.

Les données géologiques et minéralogiques indiquent que : « *le Mesabi Iron Range, d'une largeur de 4 km et d'une longueur de 200 km, est divisé en quatre zones métamorphiques différentes dont la minéralogie change de l'est vers l'ouest. Chaque zone est constituée de dépôts de taconite contenant du quartz et des silicates de fer ainsi que des « PMA » de nature variable. En raison des différences minéralogiques entre la zone est et la zone ouest, les travailleurs ne sont pas exposés aux mêmes types de « PMA ». Le minerai de fer exploité dans une mine de la zone la plus à l'est (zone 4), contiendrait des « PMA » d'amphiboles, principalement de la cummingtonite-grunérite, ainsi que de l'actinolite (ferroactinolite), dont la majorité ne serait pas « asbestiforme ». Environ 10 % des « PMA » auraient une longueur supérieure à 5 µm et seulement 1 % serait « asbestiforme » ou « fibreux » (hornblende, cummingtonite-grunérite et trémolite-actinolite). Le minerai dans la zone plus à l'ouest (zone 1), où cinq mines sont en opération, serait composé quasi exclusivement de « PMA non asbestiformes » non amphiboles de la famille des phyllosilicates (minnesotaite, greenalite et stilpnomélane). Il n'y aurait pas d'amiante réglementé, pas d'amphibole, ni de fragments de clivage de longueur supérieure à 5 µm ou de diamètre inférieur à 0,5 µm. La zone 2, où il n'y a plus de mine en opération, est une zone transitionnelle avec quelques amphiboles tandis que la zone 3, de minéralogie tout autre (grunérite sous forme « tabulaire » et « fibreuse »), n'a jamais été exploitée ».*

Les données d'exposition professionnelle montraient que les concentrations les plus élevées pour les PMA totales et les amphiboles, ont été observées pour la fraction « fragments de clivage » (par META) suivies de la fraction « fibres courtes » (par MOCP et META). Les PMA de longueur variant de 1 à 3 µm et de diamètre de 0,2 à 0,5 µm sont prépondérantes. Les concentrations de « PMA » totales sont plus élevées dans la zone 4 que dans la zone 1 tandis que les « PMA » amphiboles ne sont retrouvées que dans la zone 4 (à l'exception d'un seul échantillon sur un seul poste de la zone 1), ce qui est cohérent avec les différences géologiques entre les zones (Tableau 10).

Tableau 10 : Synthèse des expositions aux PMA dans les études relatives aux mines de taconite (Anses 2015)

Zone	Présence de PMA		Asbestiforme / non asbestiforme ?
	PMA totales	PMA d'amphiboles	
4 (Est)	Oui	Oui (cumingtonite grunerite trémolite actinolite autres)	1% asbestiforme ou « fibreux » 90% ont une longueur ≤ 5 µm
3	Pas de mine en opération		
2	Pas de mesures réalisées – zone de transition contenant quelques amphiboles		
1 (Ouest)	Oui dont phyllosilicates stilpnomélane greenalite minnesotaite	Non (sauf 1 prélèvement sur un poste, à 0,2 F/cm ³)	Quasi exclusivement non asbestiforme

La conclusion de l'expertise est la suivante : « Les études sur les travailleurs des mines de taconite mettent en évidence des excès significatifs de mésothéliomes et de cancers du poumon, ainsi qu'une fréquence élevée d'anomalies pleurales et parenchymateuses. Aucune association n'est observée entre le risque de cancer du poumon et la durée d'emploi dans les mines de taconite, l'exposition cumulée aux « PMA » ou l'exposition à la silice cristalline. Cette absence de relation dose-effet évoque plutôt des causes non professionnelles ou liées à des expositions en dehors de l'industrie de la taconite. La fréquence des anomalies parenchymateuses n'est pas non plus associée à la durée d'emploi ou à l'exposition cumulée aux « PMA ». En revanche, le risque de mésothéliome et la fréquence des anomalies pleurales augmentent avec la durée d'emploi, et avec l'exposition cumulée aux « PMA ». L'exposition prédominante dans l'industrie de la taconite concerne des « PMA non asbestiformes » courtes, de l'ordre de 1-3 µm de longueur. Des fibres asbestiformes ont cependant été retrouvées, bien qu'en très faible proportion, dans certains prélèvements d'air. De plus, les travailleurs ont pu être exposés à de l'amiante commercial lors d'opérations de maintenance ou de construction. Bien que l'exposition à l'amiante commercial ait été estimée et prise en compte dans les analyses, un biais de confusion résiduel reste possible.

Dans l'ensemble, les résultats apportent des éléments en faveur d'un rôle de l'exposition aux « PMA non asbestiformes » dans la survenue de mésothéliome et d'anomalies pleurales. L'implication d'expositions à des fibres asbestiformes ou à de l'amiante commercial dans le développement de ces pathologies ne peut cependant pas être exclue ».

- Les études relatives aux amphiboles des mines de vermiculite (Montana – USA)

La vermiculite est un silicate naturel de structure similaire à celle du mica, exploitée et commercialisée pour ses propriétés isolantes. Un gisement de vermiculite peut contenir des amphiboles en proportions variables. Les principales études réalisées sur les amphiboles associées à la vermiculite concernent les mines de la ville de Libby dans le Montana (USA), exploitées jusqu'en 1990.

Les données d'exposition professionnelle montraient que les amphiboles de Libby de longueur inférieure ou égale à 5 µm et de diamètre inférieur à 0,25 µm représentaient moins de 40% des amphiboles totales mesurées.

La conclusion de l'expertise est la suivante : « L'analyse réalisée par l'US EPA confirme le potentiel cancérigène des amphiboles de Libby. Les résultats des différentes études analysées sont concordants, et montrent des excès de décès par pathologies respiratoires cancéreuses et non cancéreuses, ainsi que des excès de mésothéliomes chez les travailleurs des mines et moulins de Libby associés de façon positive à l'exposition aux « fibres ». Des excès d'anomalies pleurales et parenchymateuses et, dans certains cas, des anomalies de la

fonction respiratoire sont également rapportés dans plusieurs études. Les « fibres » correspondent à un mélange d'amphiboles, composé majoritairement de winchite et de richtérite, présentes dans la vermiculite sous différents faciès allant de morphologies « prismatiques » à « asbestiformes ». Ces études ne permettent donc pas de distinguer les effets propres aux fragments de clivage ayant les dimensions d'une « fibre », de ceux des particules asbestiformes ».

- Les études relatives à l'exposition environnementale à la fluoro-édénite (Italie)

La fluoro-édénite est une amphibole calcique du groupe des édénites. Elle a été classée initialement comme une phase intermédiaire entre la trémolite et l'actinolite.

Pour rappel, la fluoro-édénite a été classée comme agent cancérigène pour l'Homme (groupe 1) par le CIRC en 2014. Très peu d'informations sur les dimensions des PMA de fluoro-édénite ont été identifiées lors de l'expertise de 2015. Les données disponibles ne permettaient pas de déterminer la proportion de PMA « courtes ».

La conclusion de l'expertise est la suivante : « Les données épidémiologiques confirment le potentiel cancérigène de la fluoro-édénite. Ces données disponibles ne permettent cependant pas de distinguer les effets liés aux fragments de clivage de ceux des particules asbestiformes, les populations étant exposées à un mélange de différentes morphologies ».

7.3.3 Nouvelles données disponibles

7.3.3.1 Méthodes

La méthode de recherche bibliographique appliquée pour identifier les nouvelles données en épidémiologie est présentée dans la partie 3. A l'issue de cette première recherche bibliographique, 142 articles en épidémiologie ont été identifiés. Après un premier tri sur la base du titre et du résumé, 120 articles ont été retenus pour lecture en texte intégral.

L'approche par secteur d'activité à forte prédominance de FCA choisie pour évaluer les données épidémiologiques sur les FCA dans le précédent rapport d'expertise de l'Anses (Anses 2009) n'a pas permis de conclure avec certitude sur l'effet sur la santé des FCA en raison de la présence inévitable des fibres de longueur >5 µm. Dans la présente expertise, une autre approche a donc été choisie qui est basée sur l'analyse des études présentant une analyse épidémiologique en fonction des classes granulométriques des fibres. Cette approche permet d'estimer au mieux l'effet sanitaire des fibres et PMA courtes en tenant compte des effets des fibres longues. Les études pour lesquelles il existe des données métrologiques indiquant une importante proportion en FCA ou PMA courtes par rapport aux fibres longues sont également analysées.

Les critères de sélection des études à analyser sont les suivants :

1) Critères d'exclusion :

- études sans aucune information sur la dimension des fibres
- études portant sur des cohortes de travailleurs dans de multiples secteurs ou sur des cohortes de travailleurs avec des situations d'exposition hétérogènes
- études ne comportant pas de mesures des fibres courtes (échantillons de fibres mesurés par MOCP)

2) Critères d'inclusion :

- études présentant des analyses épidémiologiques en fonction des classes granulométriques
- études dont les informations sur la dimension et la distribution des fibres sont disponibles dans des études de métrologie. Après vérification des études de métrologie, les études pour lesquelles il y a une prépondérance (>80%) de fibres courtes dans les échantillons analysés ont été retenues. Celles pour lesquelles la proportion en fibres courtes est faible par rapport aux fibres longues ont été exclues. Il s'agit principalement des études sur les amphiboles des mines de vermiculite de Libby (Montana, USA) où la proportion de fibres courtes est inférieure à 40% (McDonald *et al.* 1985 ; Anses, 2015).

A l'issue de cette deuxième phase de tri, 108 articles ont été exclus et 12 articles ont été retenus pour analyse par une grille de lecture. Les résultats de ces deux phases de tri sont présentés dans la Figure 5. Parmi les articles exclus, trois articles (Mandel, 2015 ; Mirabelli, 2016 ; Mandel, 2018) apportent un regard global sur les études sur les mineurs de taconite décrites plus loin (cf partie 7.3.3.3) mais n'apportent pas d'éléments supplémentaires par rapport aux articles princeps. Ces trois articles n'ont donc pas fait l'objet d'une relecture systématique et ne sont pas commentés dans ce rapport d'AST.

La grille de lecture utilisée pour analyser les articles retenus est une grille standardisée déjà utilisée dans l'expertise de l'Anses sur la « Caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante » (Anses, 2021) et présentée en Annexe 7. Cette grille sert à extraire les informations essentielles à rapporter et à évaluer la pertinence de l'étude vis-à-vis de l'objectif de la présente expertise. Ces informations concernent les sujets (description de la population d'étude, effectif, critères d'inclusion et d'exclusion, etc.), les méthodes (protocole d'étude, durée de suivi, évaluation de l'exposition et de l'effet sanitaire, méthodes statistiques, etc.), les principaux résultats et conclusions. Chaque article a été évalué par la grille de lecture par deux examinateurs : le premier remplissait la grille et le second vérifiait la complétude et la précision des informations renseignées.

Parmi les 12 articles retenus, quatre articles portent sur deux cohortes de travailleurs dans des usines de textile-amiante (Caroline du Nord et Caroline du Sud, USA), cinq articles portent sur une cohorte de mineurs de taconite (Minnesota, USA), deux articles portent sur deux cohortes de travailleurs des mines de crocidolite (Wittnoom, Australie), et un article porte sur une modélisation du développement du mésothéliome et du cancer du poumon dans sept cohortes de travailleurs exposés à diverses PMA d'amphiboles.

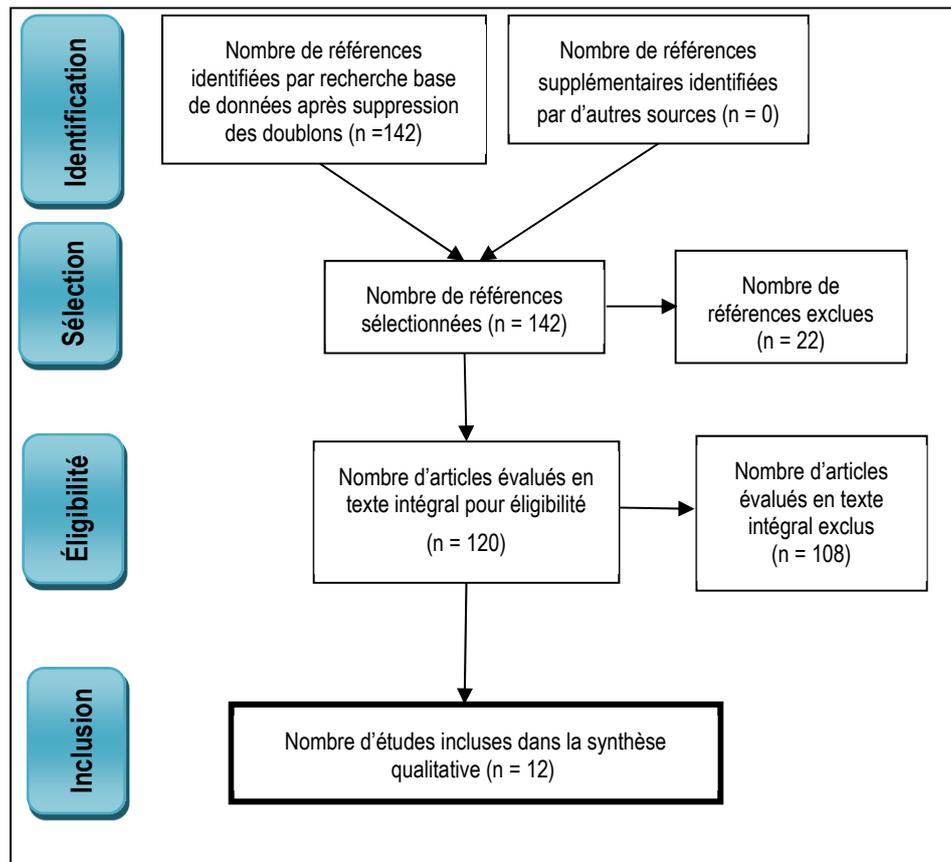


Figure 5 : Diagramme de sélection des études épidémiologiques

7.3.3.2 Données issues des études de cohortes de travailleurs dans des usines de textile-amiante (Caroline du Nord et Caroline du Sud, USA)

Quatre études publiées entre 2010 et 2017 ont été identifiées, portant sur des cohortes de travailleurs dans des usines de textile-amiantes situées en Caroline du Nord et en Caroline du Sud et évaluant principalement le risque de cancer du poumon en fonction des classes granulométriques des fibres d'amiantes.

La première étude est celle de Loomis *et al.* (2010) portant sur une cohorte de 3 803 travailleurs (2 419 hommes et 1 384 femmes) dans trois usines de textile-amiantes en Caroline du Nord entre 1950 et 1973 et suivis jusqu'en 2003. L'analyse porte sur 124 029 personnes-année de suivi, 1 681 décès toutes causes et 181 décès par cancer du poumon. Le type de fibre auquel sont exposés les travailleurs est quasi-exclusivement du chrysotile à l'exception d'une usine où il y avait une utilisation très limitée d'amosite entre 1963 et 1976.

L'évaluation de l'exposition aux fibres d'amiantes est basée sur 3 420 mesures historiques d'hygiène industrielle par MOCP dont un sous-ensemble de 77 échantillons mesurés par META. Cette mesure a permis d'estimer la distribution des fibres selon quatre catégories de diamètre (<0,25; 0,25-1,0; 1,0-3,0; >3,0 µm) et six catégories de longueur (≤1,5; 1,5-5; 5-10; 10-20; 20-40; >40 µm). Pour estimer le niveau d'exposition, une matrice emploi-exposition spécifique a été construite selon le modèle suivant : emploi = usine x secteur x poste x période ; exposition = concentrations en fibres pour les quatre catégories de diamètre et les six catégories de longueur. L'exposition cumulée individuelle a été évaluée en croisant la matrice avec l'histoire professionnelle des travailleurs et est exprimée en fibre/mL x année. L'association entre chaque catégorie de dimension et chaque combinaison de catégories de

fibres d'amiante et le risque de cancer du poumon a été estimée par une régression de Poisson. Un modèle de régression a été réalisé pour chaque catégorie de longueur et de diamètre et pour chaque combinaison de catégories (21 combinaisons de catégories de longueur et de diamètre au total). Les modèles ont été ajustés sur l'âge, le sexe, l'ethnie, la période calendaire et la cohorte de naissance. Les résultats présentés sont le changement de risque de cancer du poumon (en %) pour une augmentation du niveau d'exposition d'un écart interquartile (IQR).

Résultats : La moyenne de l'exposition cumulée aux fibres est de 984,4 fibres/mL x années avec une concentration médiane de 85,9 fibres/mL x années. La concentration médiane des fibres courtes est de 74,2 fibres/mL x années et les fibres fines et courtes ($L \leq 1,5\mu\text{m}$ et $D < 0,25\mu\text{m}$) sont majoritaires avec une concentration médiane de 47,8 fibres/mL x années. Une augmentation significative du risque de cancer du poumon a été observée pour toutes les catégories de longueur et toutes les catégories de diamètre considérées individuellement, ainsi que pour la plupart des combinaisons de catégories diamètre/longueur avec une augmentation du risque de cancer du poumon allant de 1,27% à 3,67%.

Pour les fibres courtes ($L \leq 5\mu\text{m}$), on observe une augmentation du risque de cancer du poumon qui n'est statistiquement significative que pour les fibres fines ($D < 0,25\mu\text{m}$). C'est pour les fibres fines et courtes ($L \leq 1,5\mu\text{m}$ et $D < 0,25\mu\text{m}$) que l'on observe la plus importante augmentation du risque de cancer du poumon (3,28%) et la meilleure adéquation du modèle.

La deuxième étude est également de Loomis *et al.* (2012) portant sur une population d'étude plus large, constituée de 3 717 hommes et 2 419 femmes ayant travaillé entre 1950 et 1973 dans les trois usines de textile-amiante en Caroline du Nord et suivis jusqu'en 2003 (la même cohorte que la précédente étude (Loomis *et al.* 2010) ou entre 1940 et 1965 dans une usine de textile-amiante en Caroline du Sud et suivis jusqu'en 2001. L'analyse porte sur 218 631 personnes-années à risque, 3 356 décès toutes causes et 361 décès par cancer du poumon.

De même que dans l'étude précédente, l'évaluation de l'exposition est basée sur des mesures historiques d'hygiène industrielle dont 160 échantillons mesurés par META permettant d'estimer la distribution des fibres selon quatre catégories de diamètre et six catégories de longueurs. Une matrice emploi-exposition spécifique, construite selon le même modèle que précédemment et croisée avec l'historique professionnel, a été utilisée pour estimer le niveau d'exposition cumulée en fibres/mL x années. Des modèles de régression identiques à l'étude de Loomis *et al.* (2010) ont également été utilisés pour estimer les pourcentages de modification du risque de cancer du poumon associés à une augmentation d'un interquartile des niveaux d'exposition.

Résultats : Les résultats de cette étude confirment ceux observés précédemment à savoir une augmentation significative du risque de cancer du poumon pour toutes les catégories de longueur et toutes les catégories de diamètre considérées individuellement et pour toutes les combinaisons de catégories diamètre/longueur avec une augmentation du risque de cancer du poumon allant de 1,99% à 4,10%.

Pour les fibres courtes, une augmentation du risque de cancer du poumon allant de 2,21% pour les fibres de longueur 1,5-5 μm et de diamètre 1-3 μm à 3,81% pour les fibres fines et courtes ($L \leq 1,5\mu\text{m}$ et $D < 0,25\mu\text{m}$) a été observée. C'est pour cette dernière combinaison que l'on observe également la meilleure adéquation du modèle.

Ces deux études de cohorte (Loomis *et al.* 2010 ; Loomis *et al.* 2012) montrent une augmentation du risque de cancer du poumon quelle que soit la classe granulométrique des fibres, y compris pour les fibres courtes. Si les auteurs concluent que le risque de cancer du poumon est plus important chez les travailleurs exposés aux fibres d'amiante chrysotile les plus longues et fines, ils soulignent également l'effet significatif des fibres courtes, en particulier les fibres fines et courtes ($L \leq 1,5\mu\text{m}$ et $D < 0,25\mu\text{m}$). Les auteurs indiquent qu'il n'était pas possible d'inclure dans un même modèle de régression plusieurs classes granulométriques en raison de la forte corrélation entre les différentes catégories de longueur et de diamètre de fibres. Il est donc impossible d'estimer l'effet propre d'une classe granulométrique et d'exclure complètement le rôle de l'exposition concomitante à des fibres longues à travers ces deux études.

La troisième étude (Hamra *et al.* 2014) est une étude cas-témoins nichée dans la cohorte de travailleurs dans trois usines de textile-amiante en Caroline du Nord (même cohorte que dans Loomis *et al.* 2010 et avec les mêmes données d'exposition). La population d'étude est constituée de 181 cas de cancer du poumon où chaque cas est apparié sur l'âge à dix témoins.

Pour estimer le risque de cancer du poumon, les auteurs ont utilisé un modèle bayésien hiérarchique qui permet d'intégrer toutes les combinaisons de catégories de diamètre et de longueur dans un même modèle. Ce modèle suppose que les effets de chaque combinaison de fibres proviennent d'une même distribution *a priori* avec une moyenne commune.

Résultats : La corrélation entre les différentes catégories de fibres varie de modérée à forte avec des coefficients de corrélation allant de 0,40 à 0,99. Les fibres courtes ($L < 1,5\mu\text{m}$ et L entre 1,5 et $5\mu\text{m}$) représentent la proportion en fibres la plus élevée, plus de 79,4% du nombre total de fibres comptées par META. Le modèle bayésien montre que toutes les combinaisons de dimension de fibres d'amiante ont des effets similaires sur le risque de cancer du poumon. L'estimation du coefficient la plus précise est observée pour les fibres courtes et fines ($D < 0,25\mu\text{m}$ et $L < 1,5\mu\text{m}$).

En se basant cette fois-ci sur les données des cohortes de travailleurs dans les quatre usines de textile-amiante en Caroline du Nord et en Caroline du Sud (même cohorte que dans Loomis *et al.* 2012), Hamra *et al.* (2017) ont réalisé une autre étude cas-témoins nichée. La population d'étude est constituée de 361 cas de cancer du poumon appariés sur l'âge à dix témoins chacun

Pour estimer le risque de cancer du poumon associé aux différentes catégories de fibres, les auteurs ont utilisé deux modèles bayésiens hiérarchiques avec deux hypothèses sur la distribution *a priori* des effets : 1) les effets de chaque combinaison de fibres proviennent d'une même distribution avec une moyenne commune (même hypothèse que l'étude précédente (Hamra *et al.* 2014)) ; 2) une contrainte d'ordre assumant que l'effet augmente avec la longueur et diminue avec le diamètre. Cette contrainte prend en compte l'information des études expérimentales (le risque de maladie liée à l'amiante est plus important pour les fibres plus longues et plus fines que pour les fibres plus courtes et plus épaisses).

Résultats : Les fibres courtes ($L < 1,5\mu\text{m}$ et L 1,5- $5\mu\text{m}$) représentent plus de 85% du nombre total de fibres comptées par META dont 54% de fibres fines et courtes ($D < 0,25\mu\text{m}$ et $L < 1,5\mu\text{m}$). Le modèle assumant une moyenne commune montre des rapports de taux d'incidence (« rate ratio » (RR)) du cancer du poumon similaires pour toutes les catégories de dimension de fibres. Dans le modèle assumant une contrainte d'ordre, une augmentation du

RR du cancer du poumon avec la longueur des fibres a été observée mais aucune modification du RR n'a été observée avec le diamètre. Cela suggère que les données sont plus en adéquation avec la contrainte d'ordre sur la longueur qu'avec la contrainte sur le diamètre. Dans les deux modèles, l'estimation la plus précise est observée pour les fibres courtes et fines ($D < 0,25\mu\text{m}$ et $L < 1,5\mu\text{m}$ ou $L 1,5-5\mu\text{m}$).

A partir des résultats de ces deux études utilisant des modèles bayésiens hiérarchiques (Hamra *et al.* 2014 ; Hamra *et al.* 2017), Hamra *et al.* concluent qu'il y a peu de différence dans la cancérrogénicité des fibres de différentes longueur ou diamètre. C'est pour les fibres courtes et fines ($D < 0,25\mu\text{m}$ et $L < 1,5\mu\text{m}$) que l'on observe les résultats les plus précis. Les résultats suggèrent que les fibres de cette catégorie, et d'autres fibres non réglementées peuvent être associées à une augmentation de l'incidence des cancers du poumon. Cependant, l'utilisation de méthodes statistiques sophistiquées telles que les modèles bayésiens hiérarchiques ne permet pas de surmonter complètement les problèmes posés par les fortes corrélations entre les classes granulométriques. Néanmoins, aucun des modèles utilisés n'exclut un effet des fibres courtes et fines sur le risque de cancer du poumon.

7.3.3.3 Données issues des études de cohortes de mineurs de taconite (Minnesota, USA)

Cinq articles publiés entre 2014 et 2018 basés sur les données de cohortes de mineurs de taconite dans le Minnesota (Taconite Workers Health Study (TWSH)) ont été identifiés et ont fait l'objet d'une analyse par la grille de lecture. Il s'agit d'études de mortalité (Allen *et al.* 2014), d'incidence (Allen *et al.* 2015b), de cas-témoins nichée dans une cohorte (Allen *et al.* 2015a ; Lambert *et al.* 2016) ou une étude transversale (Perlman *et al.* 2018) sur les cancers respiratoires (poumon, plèvre, mésothéliome, larynx), les maladies respiratoires ou les maladies cardiaques. Ces études ne présentent pas d'analyse en fonction de la classe granulométrique des PMA. Néanmoins, des études de métrologie ont mis en évidence la prépondérance (>90%) des PMA de longueur inférieure ou égale à $5\mu\text{m}$ dans ces mines (Anses, 2009 ; Anses, 2015 ; Hwang *et al.* 2014). Par ailleurs, les études de mortalité et cas-témoins sur le cancer du poumon d'Allen *et al.* (Allen *et al.* 2014 ; Allen *et al.* 2015b) ainsi que les résultats préliminaires (non publiés à l'époque) des études d'incidence, d'études cas-témoins et transversale (Allen *et al.* 2015a ; Lambert *et al.* 2016 ; Perlman *et al.* 2018) ont également été analysés dans le rapport de l'Anses sur les fragments de clivage (Anses, 2015), mais comme indiqué en amont, l'effet spécifique des PMA courtes n'était pas l'objectif de cette expertise. Les éléments descriptifs des études présentées ci-dessous ont été repris tels quels du rapport Anses sur les fragments de clivage (Anses, 2015).

Etude de la mortalité par cause (Allen 2014)

La population de l'étude est constituée des travailleurs nés en 1920 ou après (de façon à se concentrer sur la période d'exploitation de la taconite), soit 46 170 individus. Les taux de mortalité de référence n'étant disponibles qu'à partir de 1960, les sujets décédés avant 1960 ont été exclus, ainsi que des sujets présentant des données incomplètes ou incohérentes, amenant à une population d'étude de 44 243 individus. L'analyse a été restreinte aux travailleurs employés au moins un an, soit 31 067 (93% d'hommes) travailleurs.

L'analyse de la mortalité couvrait la période de 1960 à 2010. Le statut vital et la cause de décès ont été recherchés dans différentes sources administratives et médicales. Pour évaluer le risque de mortalité par cancers respiratoires, maladies respiratoires et cardiovasculaires, des ratios de mortalité standardisés (SMR) ont été calculés en utilisant la population du Minnesota comme population de référence et ajustés sur le sexe, l'âge (± 5 ans) et la période calendaire. Des analyses en fonction de la durée d'emploi dans les mines ont également été réalisées.

Résultats : Au total, 9 094 décès sont survenus pendant les 1 152 966 personnes-années d'observation. La mortalité toutes causes est significativement plus élevée chez les mineurs par rapport à la population du Minnesota (SMR = 1,04 [IC à 95% : 1,02-1,06]). De même, les mortalités par cancers respiratoires (SMR = 1,16 [IC à 95% : 1,09-1,23] ; 981 décès observés), mésothéliome (SMR = 2,77 [IC à 95% : 1,87-3,96] ; 30 décès observés), cancer du poumon (SMR = 1,16 [IC à 95% : 1,09-1,24] ; 949 décès observés), et maladies cardiaques (SMR = 1,10 [IC à 95% : 1,06-1,14] ; 2676 décès observés) sont significativement plus élevées chez les mineurs par rapport à la population générale. Les analyses en fonction de la durée de l'emploi n'ont pas montré d'association avec la mortalité par mésothéliome et par cancer du poumon.

En conclusion, les résultats de cette étude montrent un excès de mortalité chez les mineurs par rapport à la population générale. Cependant, les analyses ne prennent pas en compte les facteurs de confusion essentiels comme le tabagisme ou les expositions professionnelles en dehors du travail dans les mines (la durée moyenne du travail dans les mines est de 6,9 ans). Les analyses ne prennent pas en compte non plus la granulométrie ni la nature physico-chimique des PMA. Ainsi, les résultats de cette étude ne permettent pas d'affirmer que les excès de mortalité observés sont liés au travail dans les mines de taconite, ni aux PMA courtes.

Etude de l'incidence des cancers (Allen 2015b)

Comme dans la précédente étude de mortalité, la population d'étude est constituée de 46 170 travailleurs nés en 1920 ou après. Sont exclus les individus avec des données incomplètes ou incohérentes, et ceux décédés avant 1988, les données d'incidence n'étant disponibles qu'à partir de 1988. L'analyse d'incidence a finalement porté sur 40 720 travailleurs (93% d'hommes) et couvrait la période de 1988 à 2010. Les cas incidents de cancer ont été identifiés à partir du registre des cancers du Minnesota. Des ratios d'incidence standardisés (SIR) ajustés sur le sexe, l'âge (± 5 ans) et la période calendaire ont été calculés avec, comme référence la population générale du Minnesota. Les cancers incidents ne pouvant être identifiés que chez les habitants du Minnesota, la migration hors du Minnesota a été prise en compte dans les analyses, en utilisant la proportion de décès survenus dans l'Etat pour ajuster les personnes-années à risque. Dans une seconde analyse, un ajustement indirect sur le tabac a également été effectué, en estimant la proportion de fumeurs dans la cohorte à partir d'un sous-échantillon de 1 313 participants à une étude transversale.

Résultats : Dans cette cohorte de mineurs, 5 700 cancers incidents ont été identifiés dont 973 cancers du poumon et 51 mésothéliomes. Un excès significatif d'incidence de mésothéliome (SIR = 2,4 [IC à 95% : 1,8-3,2], 51 cas observés), de cancer du poumon (SIR = 1,3 [IC à 95% : 1,2-1,4], 973 cas observés), de cancer du larynx (SIR = 1,4 [IC à 95% : 1,1-1,7], 94 cas observés), de cancer de l'estomac (SIR = 1,4 [IC à 95% : 1,1-1,6], 105 cas observés) et de cancer de la vessie (SIR = 1,1 [IC à 95% : 1,0-1,2], 363 cas observés) a été observé chez les mineurs par rapport à la population générale. Pour le cancer du poumon, les SIR sont

significativement plus élevés pour tous les types histologiques (adénocarcinomes, cancers à petites cellules, carcinomes, carcinomes non spécifiés, cancers rares) chez les mineurs par rapport à la population générale. Après un ajustement indirect sur le tabac, le SIR du cancer du poumon est également diminué mais reste significativement élevé (SIR ajusté sur tabac = 1,1 [IC à 95% : 1,0-1,3]) par rapport à la population générale.

En conclusion, les résultats de cette étude montrent une augmentation de l'incidence des cancers chez les mineurs par rapport à la population générale du Minnesota. Néanmoins, certaines limites ont été relevées, notamment l'absence de données d'exposition individuelle, l'absence de données granulométriques, la non prise en compte des expositions à d'éventuels autres cancérrogènes. La prise en compte du tabagisme est limitée car basée sur une variable dichotomique (fumeurs/non-fumeurs) et l'échantillon à partir duquel le questionnaire sur le tabagisme a été administré n'est pas représentatif de l'ensemble de la cohorte. De même que dans l'étude de mortalité précédente (Allen 2014), les expositions professionnelles en dehors du travail dans les mines n'ont pas été prises en compte (la durée moyenne du travail dans les mines est de 6,5 ans). Au vu de ces limites, les résultats de cette étude ne permettent pas d'affirmer que l'excès d'incidence observé est lié au travail dans les mines ni aux PMA courtes.

Etude cas-témoins sur le cancer du poumon (Allen 2015a)

Les décès par cancer du poumon (de 1960 à 2010) et les cas incidents (de 1988 à 2010) ont été identifiés à l'aide des mêmes sources que dans les précédentes études de mortalité (Allen *et al.* 2014) et d'incidence (Allen *et al.* 2015b), dans la population des 46 170 travailleurs nés en 1920 ou après. Deux témoins par cas appariés sur l'âge (+/- 5 ans) ont été sélectionnés dans la cohorte par la méthode de densité d'incidence. Au cours de la période de suivi, 1 725 cas de cancers du poumon et 3 450 témoins correspondants ont été identifiés. Après exclusion de sujets présentant des problèmes de qualité des données, 1 706 cas et 3 381 témoins ont été inclus dans l'étude.

Les expositions aux PMA ont été évaluées à partir des mesures d'empoussièrement individuelles réalisées entre 2010 et 2011 auprès des travailleurs répartis en 28 groupes d'exposition homogène (GEH). Les échantillons ont été analysés selon la méthode NIOSH 7 400 (MOCP prenant en compte les PMA de longueur supérieure à 5 µm, un diamètre inférieur à 3 µm et un rapport d'allongement supérieur à 3). Des mesures de silice cristalline ont également été réalisées. Les expositions pour chaque GEH, par mine et par année ont été reconstruites par modélisation en combinant les mesures récentes aux mesures historiques conservées par les mines en activité (1955 – 2010).

Les travailleurs ont pu être exposés à l'amiante dans des opérations de maintenance et de construction. Pour chaque GEH, la probabilité d'exposition à l'amiante a été évaluée comme faible ou forte par des hygiénistes industriels. La plupart des travailleurs des mines de taconite ont aussi été impliqués dans l'exploitation d'hématite. La date de début d'exploitation de la taconite a été déterminée pour chaque mine. Les emplois antérieurs à cette date ont été considérés comme des emplois « hématite » (mines d'hématite) pour lesquels les expositions aux PMA et à la silice cristalline n'étaient pas disponibles.

Des régressions logistiques conditionnelles ont été utilisées pour estimer l'association entre la durée d'emploi dans l'exploitation de taconite et le cancer du poumon. Pour prendre en compte les expositions antérieures dans l'exploitation d'hématite, ainsi que l'exposition à l'amiante, les odds-ratio (OR) ont été ajustés sur le nombre d'années d'emploi « hématite », et sur le nombre d'années d'emploi dans un groupe considéré comme ayant une forte probabilité d'exposition à l'amiante. Des analyses par zone métamorphique (la zone 1 correspond à une zone avec

des PMA non amphiboles non-asbestiformes, la zone 2 correspond une zone transitionnelle avec quelques amphiboles, la zone 3 n'est pas exploitée, et la zone 4 correspond à une zone avec des PMA d'amphiboles non-asbestiformes (cf 7.3.2)) ont également été effectuées, ajustées sur les expositions dans les autres zones.

Résultats : La durée moyenne d'exposition dans les mines de taconite est de 7,7 ans pour les cas et de 8,5 ans pour les témoins. Aucune association significative n'a été observée entre la durée d'emploi dans les mines de taconite et le cancer du poumon (OR = 0,99 [IC à 95% : 0,96-1,01]).

En conclusion, cette étude n'a pas montré d'association significative entre la durée d'emploi dans les mines de taconite et le risque de cancer du poumon. Certaines limites ont été relevées, notamment la non prise en compte de facteurs de confusion importants comme le tabagisme, l'exposition professionnelle à l'amiante ou aux PMA en dehors du travail dans les mines ; la non représentativité de l'ensemble de la période d'activité dans les mines par rapport à toute la durée d'exposition aux PMA ; la non représentativité des mesures d'exposition actuelle car la matrice est basée sur la campagne de mesure en 2010 et 2011. Cette étude ne présente pas d'analyse en fonction des classes granulométriques et la mesure des PMA a été faite par MOCP (qui ne tient compte que des PMA de longueur > 5 µm). Ainsi, les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure sur l'effet spécifique des PMA courtes.

Etude cas-témoins sur le mésothéliome (Lambert et al. 2016)

La population d'étude comprend les 68 737 travailleurs de la cohorte (pas de restriction sur l'année de naissance). Les cas de mésothéliomes ont été identifiés avec les mêmes sources que précédemment (Allen et al. 2014 et 2015b), sur la période 1960-2007. Au total, 80 cas de mésothéliome (tous des hommes et tous des cas de mésothéliomes pleuraux) ont été inclus. Quatre témoins par cas ont été sélectionnés dans la cohorte par la méthode de densité d'incidence, avec appariement sur l'âge (+/- 2 ans). Cinq témoins ont été exclus dans un second temps, portant le nombre de témoins inclus dans l'analyse à 315 (95% d'hommes).

Les expositions aux PMA ont été évaluées avec la même matrice emplois-expositions que dans l'étude sur le cancer du poumon (Allen et al. 2015a).

Des régressions logistiques conditionnelles ont été utilisées pour estimer les associations entre la durée d'emploi dans l'exploitation de taconite et le mésothéliome. Les rapports de taux d'incidence (RR) ont été ajustés sur l'âge, la durée d'emploi dans les mines d'hématite, et la durée d'emploi dans des emplois à forte probabilité d'exposition à l'amiante. Les analyses ont été conduites sur l'ensemble des sujets et par zone métamorphique (1, 2 et 4), avec ajustement sur la durée d'emploi dans les autres zones.

Résultats : La durée d'emploi dans les mines de taconite est de 7,7 ans chez les cas et de 5,5 ans chez les témoins. Une association significative a été observée entre la durée d'emploi dans les mines de taconite et le risque de mésothéliome (RR = 1,03 [IC à 95% : 1,00-1,06]). Le risque de mésothéliome augmente significativement avec la durée d'emploi dans les zones 1 et 2 (RR = 1,96 [IC à 95% : 1,15-3,34] et 1,31 [IC à 95% : 1,12-1,54] respectivement) mais pas dans la zone 4 (RR = 0,88 [IC à 95% : 0,71-1,09]).

En conclusion, les résultats de cette étude montrent une association entre la durée d'emploi et le risque de mésothéliome. Les auteurs indiquent que les PMA mesurées les plus fréquemment sur les sites avaient des longueurs entre 1 et 3 µm et un diamètre entre 0,2 et 0,5 µm. Comme dans les autres études sur les mines de taconite, une des limites de cette

étude est la non prise en compte des facteurs de confusion tels que les expositions professionnelles à l'amiante en dehors du travail dans les mines.

Etude transversale sur les maladies respiratoires (Perlman et al. 2018)

A partir d'une base d'échantillonnage de 16 990 travailleurs employés entre la fin des années 1980 et 2010 dans les mines de taconite, 3 310 individus ont été tirés au sort et invités à participer à l'étude, ainsi que leur conjoint. Au total, 1 188 travailleurs et 496 conjoints ont complété un questionnaire et ont bénéficié d'un examen clinique. Le questionnaire portait sur la consommation de tabac, l'histoire professionnelle détaillée, l'histoire médicale et la consommation médicamenteuse.

L'évaluation clinique comprenait une radiographie thoracique standard pour évaluer les anomalies pleurales et parenchymateuses. Les radiographies ont été évaluées par deux lecteurs certifiés par le NIOSH (Classification internationale des radiographies de pneumoconioses du Bureau International du Travail). Les expositions aux PMA ont été évaluées avec une matrice emplois-expositions créée selon la même méthode que dans les études cas-témoins nichées (Allen 2015a ; Lambert 2016). Les expositions des groupes d'exposition homogène (GEH) dans la matrice ont été combinées à la durée d'emploi dans le GEH pour estimer l'exposition cumulée aux PMA (PMA/cm³ x années).

Des modèles de régression de Poisson ont été utilisés pour estimer les ratios de prévalence (PR) de l'association entre la durée d'emploi dans les mines et les anomalies pleurales et parenchymateuses. Toutes les analyses ont été ajustées sur l'âge, le genre, l'indice de masse corporelle (IMC), le statut tabagique, le nombre d'années d'emploi dans les mines d'hématite, l'exposition à l'amiante dans les mines, l'exposition à l'amiante hors industrie de la taconite. Les analyses par zone sont, de plus, ajustées sur les expositions dans les autres zones.

Résultats : Des anomalies pleurales ont été observées chez 16,8% des travailleurs et chez 4,4% des conjoints. Des anomalies parenchymateuses ont été observées chez 5,4% des travailleurs et chez 0,6% des conjoints. Une association modérée non significative a été observée entre la durée d'emploi dans les mines de taconite (variable continue) et la fréquence des anomalies pleurales (PR = 1,01 [IC à 95% : 0,99-1,02]) ainsi que la fréquence des anomalies parenchymateuses (PR = 1,01 [IC à 95% : 0,98-1,03]). L'analyse par zone métamorphique n'a pas montré de différence significative de la prévalence des anomalies pleurales et parenchymateuses selon les zones.

En conclusion, la durée d'emploi est associée à une augmentation modérée de la fréquence des anomalies pleurales et des anomalies parenchymateuses chez les travailleurs dans les mines de taconite. Cette association n'est pas spécifique à la zone géographique où des PMA amphiboles non-asbestiformes existent naturellement, ce qui est cohérent avec les résultats sur le mésothéliome observés dans les autres études de la même cohorte. Certaines limites ont été relevées dans cette étude, notamment l'utilisation des radiographies thoraciques pour évaluer les anomalies pleurales qui sont moins fiables que les scanners (CT scan), un potentiel biais de sélection car le taux de participation à l'étude est faible (40%). Par ailleurs, les participants sont significativement plus âgés que les non participants et pourraient ainsi avoir une plus longue latence par rapport au début de l'exposition et une plus longue durée d'emploi dans les mines et une exposition cumulée aux PMA plus élevée.

7.3.3.4 Données issues des études de cohorte de travailleurs dans les mines de crocidolite (Wittenoom, Australie)

Deux études de cohorte de travailleurs dans les mines de crocidolite (Wittenoom, Australie de l'Ouest) ont été identifiées (Reid *et al.* 2008 ; Reid *et al.* 2018). Ces deux études ne présentent pas d'analyse en fonction de la classe granulométrique des fibres d'amiante. Néanmoins, la publication d'Armstrong *et al.* (1988) rapporte que dans ces mines les fibres de plus de 5µm de long représentaient 1,3 à 4% de la totalité des fibres, les FCA sont donc présentes à plus de 95%. Un rapport du Bureau des mines (Shedd *et al.* 1985) rapporte également que les fibres de longueur <5 µm représentent 95,6% et 88,6% des deux échantillons analysés.

La première étude de cohorte (Reid *et al.* 2008) porte sur 2 968 femmes ayant travaillé pour une compagnie d'exploitation de la mine de crocidolite de Wittenoom (n=416, Australian Blue Asbestos Company, ABA) ou des femmes ayant résidé à Wittenoom (n=2 552). La mine de crocidolite de Wittenoom a été exploitée durant la période de 1936 à 1996. Par ailleurs, les déchets d'amiante issus de la mine ont été largement utilisés dans les différentes infrastructures de la ville de Wittenoom (ex : routes, trottoirs, cours d'écoles). Différentes sources d'informations ont été utilisées pour identifier toutes les femmes ayant travaillé pour la mine entre 1943 et 1966 ou celles ayant résidé à Wittenoom (ex : registres des employés, registres des écoles locales, listes électorales, registres de naissances, questionnaires administrés aux employés d'ABA, participants à des programmes de prévention des cancers). Toutes les femmes ayant travaillé pour ABA ou ayant résidé à Wittenoom ont été incluses. Les femmes ayant vécu moins d'un mois à Wittenoom ou celles pour lesquelles les informations sur la date de naissance ou la durée de résidence à Wittenoom n'étaient pas disponibles ont été exclues.

Les données de la cohorte ont été croisées avec les registres de cancers de l'Australie de l'Ouest pour évaluer l'incidence des cancers pour la période de 1982 à 2005. Pour des raisons d'exhaustivité des registres, les cancers survenus avant 1982 ont été exclus de l'étude d'incidence. Les cas de mésothéliome ont été identifiés *via* le registre australien des mésothéliomes pour la période de 1960 à 2005.

Les fibres de crocidolite de plus de 5µm de long ont été mesurées dans différents lieux de travail dans la mine et les usines d'exploitation ainsi que dans l'environnement, sur plusieurs périodes. Dans l'environnement, l'exposition cumulée aux fibres a été calculée en combinant la durée de résidence avec l'intensité de l'exposition.

Pour évaluer l'incidence des cancers, des SIR ont été calculés en utilisant deux modèles : l'un maximisant les personnes années à risque (sous-estimation du SIR, SIR1), l'autre censurant à la date de dernière nouvelle (surestimation du SIR, SIR2). La population féminine de l'Australie de l'Ouest a été utilisée comme population de référence.

Résultats : Toutes les femmes de la cohorte ont été exposées aux fibres de crocidolite dont 84% avaient une exposition cumulée inférieure à 10f/mL x années, 11% avaient une exposition entre 10 et 20 f/mL x années et 5% avaient plus de 20f/mL x années. Entre 1960 et 2005, 437 cas incidents de cancers ont été observés chez 387 femmes.

Un excès d'incidence du mésothéliome (SIR1 = 55,9 [IC à 95% : 41,1-74,4] ; SIR2 = 77,0 [IC à 95% : 56,6-102,5] ; 47 cas observés), et du cancer du poumon, trachée et bronches (CBP) (SIR1 = 1,84 [IC à 95% : 1,30-2,38] ; SIR2 = 2,54 [IC à 95% : 1,80-3,29] ; 45 cas observés) a été observé chez les femmes de Wittenoom comparées à la population féminine de l'Australie

de l'Ouest. L'excès de mésothéliome concerne à la fois les anciennes travailleuses d'ABA (SIR1 = 64,7 [IC à 95% : 32,3-116] ; SIR2 = 82,7 [IC à 95% : 41,3-148] ; 11 cas observés) et les résidentes (SIR1 = 52,9 [IC à 95% : 37,1-73,3] ; SIR2 = 76,6 [IC à 95% : 53,6-106] ; 36 cas observés). Des résultats similaires ont été observés pour le CBP (anciennes travailleuses : SIR1 = 2,88 [IC à 95% : 1,42-4,34] ; SIR2 = 4,36 [IC à 95% : 2,15-6,57] ; 15 cas observés ; résidentes : SIR1 = 1,57 [IC à 95% : 1,01-2,13] SIR2 = 2,09 [IC à 95% : 1,34-2,84] ; 30 cas observés). Aucun excès significatif de l'incidence n'a été observé pour les autres cancers (seins, ovaire, col utérin, corps de l'utérus, colorectal).

Les résultats de cette étude montrent un excès de mésothéliome et de cancer du poumon chez les femmes ayant travaillé dans l'usine ABA et celles ayant résidé à Wittenoom. Cette étude de Reid et al. est de bonne qualité méthodologique avec une recherche exhaustive des anciennes travailleuses et des résidentes de Wittenoom, mais également avec une évaluation des effets sur la santé des expositions professionnelles et environnementales à l'amiante crocidolite. Néanmoins, bien que les données granulométriques disponibles déjà citées (Sheid, 1985 ; Armstrong, 1988) fassent état d'une proportion élevée de fibres courtes jusqu'à 95%, il est impossible d'évaluer spécifiquement le rôle des fibres de moins de 5µm dans les excès de mésothéliome et de cancer du poumon observés dans cette étude.

La deuxième étude de cohorte (Reid *et al.* 2018) porte sur 4 496 hommes italiens (n=1 031) et australiens (n=3 465) employés dans la même compagnie d'exploitation minière ABA que la précédente étude (Reid 2008). Une politique d'immigration a été mise en place après 1945 par le gouvernement australien visant à augmenter sa population. Ainsi, dans les années 1945 à 1966, une politique d'incitation financière pour faire venir de la main d'œuvre non qualifiée depuis l'Europe a été mise en place avec un accord de rester au moins six mois à Wittenoom. La cohorte a été établie à partir des registres du personnel de la compagnie ABA en 1974, permettant d'identifier les Australiens de descendance britannique, les Italiens et "autres nationalités" ayant travaillé entre 1943 et 1966. Les données de la cohorte ont été croisées avec différentes sources d'informations (registres de mortalité et de cancers, questionnaire, participation à des programmes de prévention des cancers, certificats de décès pour les Italiens retournés en Italie) pour évaluer la mortalité par mésothéliome pleural, mésothéliome péritonéal, cirrhose du foie, cancer du poumon, cancer du larynx/pharynx, maladies cardiovasculaires et pneumoconiose pour la période de 1940 à 2009.

Une mesure d'empoussièremment a été réalisée en 1966 où la concentration en fibres respirables de plus de 5µm de long en suspension dans l'air a été mesurée.

Pour évaluer la mortalité, des SMR ont été calculés en prenant la population masculine de l'Australie de l'ouest comme population de référence. Les deux mêmes méthodes d'estimation des SMR que dans l'étude précédente (Reid 2008) ont été utilisées (SMR1 : sous-estimation et SMR2 : surestimation). Des modèles de régression de Cox ont été utilisés pour évaluer le risque de mésothéliome pleural parmi les Italiens et entre les Italiens et les Australiens. Tous les modèles incluaient le temps écoulé depuis la première exposition et ont été ajustés sur l'âge à la première exposition.

Résultats : Les travailleurs italiens avaient une durée d'exposition plus élevée que les travailleurs australiens (durée médiane d'exposition : 200 jours [IQR : 66-526] chez les Italiens et 100 jours [IQR : 38-267] chez les Australiens ; temps médian écoulé depuis la 1^{ère} exposition : 43,0 ans [IQR : 31,0-48,1] chez les Italiens et 33,2 ans [IQR : 15,3-44,3] chez les Australiens).

Comparés à la population masculine de l'Australie de l'ouest, un excès significatif de mortalité par cancer du poumon (SMR1 = 1,58 [IC à 95% : 1,37-1,80], 213 décès chez les Australiens et SMR1 = 1,80 [IC à 95% : 1,40-2,27], 70 décès chez les Italiens), par pneumoconioses (SMR1 = 15,9 [IC à 95% : 12,2-20,3], 62 décès chez les Australiens et SMR1 = 28,6 [IC à 95% : 19-41,3], 28 décès chez les Italiens), par cirrhose du foie (SMR1 = 2,62 [IC à 95% : 1,80-3,68], 33 décès chez les Australiens et SMR1 = 2,26 [IC à 95% : 1,08-4,15], 10 décès chez les Italiens), et par cancer du larynx/pharynx (SMR1 = 2,54 [IC à 95% : 1,10-5,0], 8 décès chez les Italiens) a été observé. Le taux de mortalité par mésothéliome était significativement plus élevé chez les travailleurs italiens (taux = 184 [IC à 95% : 148-229], 79 cas) par rapport aux travailleurs australiens (taux = 128 [IC à 95% : 111-149], 176 cas).

Les résultats de cette étude montrent un excès significatif de mortalité par cancer du poumon, pneumoconiose et cirrhose du foie chez les deux populations de travailleurs comparées à la population masculine de l'Australie de l'Ouest. Comme précédemment, bien que cette étude ait une bonne qualité méthodologique avec une recherche exhaustive des populations de travailleurs, celle-ci n'apporte pas d'éléments permettant d'évaluer l'effet propre des fibres courtes d'amiante.

7.3.3.5 Données issues d'une étude de modélisation du développement du mésothéliome et du cancer du poumon dans des cohortes de travailleurs exposés aux PMA d'amphiboles

Korchevskiy et Wylie (2021) ont modélisé la relation entre le développement du mésothéliome et du cancer du poumon et des fractions de PMA d'amphiboles en fonction de leurs caractéristiques dimensionnelles (diamètre $\leq 1,5\mu\text{m}$ et $\leq 0,25\mu\text{m}$ et longueur $> 5\mu\text{m}$ et rapport L/D > 3 ; les PMA $< 5\mu\text{m}$ n'ont pas été pris en compte). Pour cela, les auteurs ont utilisé une base de données combinant des données issues de sept cohortes de travailleurs exposés à diverses PMA d'amphiboles (non asbestiformes et asbestiformes), pour lesquelles des informations détaillées sur la taille des particules sont disponibles (plus de 20 000 PMA).

Les facteurs de cancérogénicité pour le mésothéliome (R_M) et le cancer du poumon (R_L) estimés pour ces cohortes ont servi de base à la modélisation.

Pour le mésothéliome, le facteur de cancérogénicité R_M correspond au pourcentage de la mortalité toutes causes par unité d'exposition cumulée calculé selon la formule suivante :

$$R_M = [O_M / (E \times X)] \times 100$$

O_M : nombre de décès par mésothéliome ; E : nombre attendu de décès toutes causes (ajusté sur un âge de 1ère exposition de 30 ans) ; X : exposition cumulée moyenne de la cohorte en f/mL x années.

Pour le cancer du poumon, le facteur de cancérogénicité R_L correspond à l'excès de risque (en %) par unité d'exposition cumulée calculé selon la formule suivante :

$$R_L = [(O_L - E_L) / (E_L \times X)] \times 100$$

O_L et E_L : nombres observés et attendus de cancers du poumon ; X : exposition cumulée moyenne de la cohorte en f/ml x années.

Les facteurs R_M et R_L ont été modélisés en fonction de différentes caractéristiques dimensionnelles, par des modèles linéaires et non linéaires, et des simulations ont été effectuées pour identifier les valeurs des paramètres qui maximisent la corrélation avec ces

facteurs. A noter que la plupart des modélisations réalisées étaient limitées aux PMA de longueur > 5µm.

Ensuite, des simulations ont permis d'examiner la relation entre les facteurs de cancérogénicité et le rapport longueur/diamètre à différentes puissances, considéré pour chaque PMA. Pour le mésothéliome, le modèle pour lequel la corrélation avec R_M est maximum est le suivant :

$$R_M = -0,0053 + 0,00025 \times \text{Médiane}(L^{1,19}/D^{2,97})$$

Le modèle correspondant pour le cancer du poumon est le suivant :

$$R_L = -0,43 + 0,268 \times \text{Médiane}(L^{0,4}/D^{1,17})$$

Les résultats montrent que les R_M et R_L prédits par le modèle sont proches des R_M et R_L observés dans les différentes cohortes. Pour les deux types de cancer, le potentiel cancérogène augmente avec la longueur et diminue avec le diamètre des PMA, le diamètre ayant un rôle plus important que la longueur. Les facteurs dimensionnels ont plus d'importance pour le mésothéliome que pour le cancer du poumon.

L'application de ces modèles montre que l'exposition à des PMA courtes serait associée à un potentiel cancérogène non nul (R_M et/ou $R_L > 0$), à condition que le diamètre soit suffisamment faible. La validité de ces modèles pour des PMA courtes est cependant discutable, les données d'exposition disponibles et les facteurs R_M et R_L utilisés pour la modélisation étant basés sur des PMA de longueur > 5µm.

7.3.4 Conclusion

Les études épidémiologiques publiées depuis 2009 sur l'effet sur la santé des fibres et PMA courtes restent peu nombreuses. Seules quatre études ont été identifiées présentant une analyse du risque de cancer du poumon en fonction de la classe granulométrique des fibres ; une approche qui, à ce jour, semble la plus adaptée pour estimer l'effet des fibres et PMA courtes en tenant compte de l'effet des fibres de longueur supérieure à 5 µm. Ainsi, les études sur les cohortes de travailleurs dans des usines de textile-amiante ont montré une augmentation du risque du cancer du poumon dans toutes les classes granulométriques de fibres. Ces études ont montré que parmi les différentes classes de fibres courtes, c'est pour les fibres fines et courtes ($D < 0,25$ µm et $L \leq 1,5$ µm ou $L 1,5-5$ µm) que l'on observe la plus importante augmentation du risque de cancer du poumon. Bien que ces études aient utilisé des modèles statistiques sophistiqués (modèles bayésiens hiérarchiques) pour estimer le risque de cancer du poumon associé aux fibres d'amiante, ces modèles ne permettent pas de s'affranchir totalement de la forte corrélation entre les différentes classes dimensionnelles des fibres. Il est donc impossible d'exclure complètement le rôle concomitant de l'exposition à des fibres longues dans l'excès de cancer rapporté dans ces études.

L'ensemble des études sur la cohorte de mineurs de taconite (TWHS) a montré une augmentation du risque du cancer du poumon chez les mineurs par rapport à la population générale. La seule étude prenant en compte le tabagisme montre que l'association reste significative bien que la force de l'association diminue (Allen *et al.* 2015b). Concernant le mésothéliome, toutes les études ont montré une augmentation de la mortalité ou de l'incidence du mésothéliome chez les mineurs par rapport à la population de référence. Les études montrent également une association significative entre la durée de l'emploi dans les mines et le risque de mésothéliome. Néanmoins, ces études présentent des limites, en particulier, l'absence de prise en compte des facteurs de confusion comme l'exposition professionnelle à

l'amiante et aux PMA en dehors de l'industrie minière et l'absence de prise en compte de la granulométrie et de la nature physico-chimique des PMA. Une augmentation de la prévalence des anomalies pleurales sur des radiographies thoraciques chez les travailleurs des mines a également été montrée par l'étude transversale. Bien que les études de métrologie aient montré une forte prépondérance des PMA courtes dans les mines de taconite, il est difficile de conclure que les excès de risque de cancer du poumon, de mésothéliome ou d'anomalies pleurales observés dans ces études soient liés à l'exposition aux PMA courtes.

Les études sur les travailleurs des mines de crocidolite à Wittenoom (Australie de l'Ouest) ont montré une augmentation du risque de mésothéliome pleural, de cancer du poumon, de pneumoconioses et de cirrhose du foie chez les travailleurs comparés à la population de l'Australie de l'Ouest. De même que pour les études sur la cohorte TWHS, il est difficile de conclure sur l'effet propre des fibres courtes à partir de ces données, bien que les études métrologiques aient montré que ces fibres sont majoritaires dans les mines de Wittenoom.

En conclusion, les données épidémiologiques analysées dans la présente expertise montrent des effets sur la santé dans les populations exposées majoritairement aux FCA/PMAi courtes. Certaines études ont montré que parmi les différentes classes de fibres courtes, c'est pour les fibres fines et courtes ($D < 0,25 \mu\text{m}$ et $L \leq 1,5 \mu\text{m}$ ou $L 1,5-5 \mu\text{m}$) que l'on observe la plus importante augmentation du risque de cancer du poumon. Bien que ces études apportent des éléments nouveaux sur la distribution et les caractéristiques granulométriques de ces fibres, ces données ne permettent pas de conclure formellement à l'existence d'effets sanitaires associés. Ces études ne permettent pas non plus de savoir si les effets sanitaires observés sont plutôt liés à un effet résiduel des fibres longues, à une interaction biologique entre les fibres longues et les fibres courtes, ou à un effet propre des fibres courtes.

7.4 Données expérimentales

7.4.1 Rappel des conclusions de l'expertise Anses de 2009 concernant les FCA

Dans l'expertise de 2009, l'Anses concluait que l'analyse des études réalisées chez l'animal mettait en évidence une différence de toxicité des fibres d'amiantes selon les critères dimensionnels. Les résultats des études confirmaient le plus grand pouvoir cancérigène des fibres « longues » par rapport à celui des fibres « courtes ». Ces résultats étaient observés par l'étude du nombre de tumeurs induites par les FCA nul ou faible selon les protocoles et les variétés minéralogiques d'amiantes et par l'étude du potentiel fibrosant et cancérigène des échantillons selon leur teneur en fibres de différentes classes granulométriques. Une augmentation significative du nombre de tumeurs a été observée en relation avec la diminution du diamètre des fibres ($0,25 \mu\text{m} < D < 1,5 \mu\text{m}$), et cela indépendamment de la longueur, y compris pour des longueurs $< 8 \mu\text{m}$.

Cependant, plusieurs de ces travaux sur les mécanismes d'action suggéraient que des facteurs autres que dimensionnels interviennent dans les propriétés cancérigènes des fibres d'amiantes : réactivité de surface, composition chimique ou interaction avec certaines molécules comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ces facteurs, qui conditionnent par ailleurs la biopersistance, s'appliquent à toutes les classes granulométriques des fibres d'amiantes.

Enfin, l'expertise de 2009 soulignait également que de nombreuses limites, liées notamment aux contraintes expérimentales, venaient nuancer ces résultats et leur interprétation quant au potentiel toxique des FCA : *« les conditions de préparation et d'analyse des échantillons, le nombre d'animaux utilisés dans les protocoles, la présence systématique et simultanée de fibres de longueur supérieure à $5 \mu\text{m}$ et de fibres de longueur inférieure ou égale à $5 \mu\text{m}$ dans les échantillons testés sont en effet autant de causes d'incertitude qui ne permettent pas de poser un diagnostic simple sur l'induction d'un effet cancérigène par les FCA. Aucune étude expérimentale ne permettait d'évaluer avec précision la relation dose-effet pour chaque classe granulométrique des fibres d'amiantes, indépendamment des autres classes granulométriques »*. Au final, l'expertise de 2009 concluait que l'existence d'un effet cancérigène des FCA ne pouvait pas être écartée au vu des données disponibles.

7.4.2 Nouvelles données disponibles

7.4.2.1 Identification et sélection des études

La méthode de recherche bibliographique appliquée pour identifier les nouvelles données expérimentales est présentée dans le chapitre 3. À l'issue de cette recherche bibliographique, 37 études expérimentales ont été identifiées. Ces 37 études ont été relues par deux experts du groupe de travail, ce qui a conduit à éliminer 16 études supplémentaires. Les 21 études ont été analysées à l'aide d'une grille de lecture présentée en annexe 8. Sur les 21 études retenues 14 sont des études *in vivo*, 5 sont des études *in vitro* et 2 sont des études de modélisation.

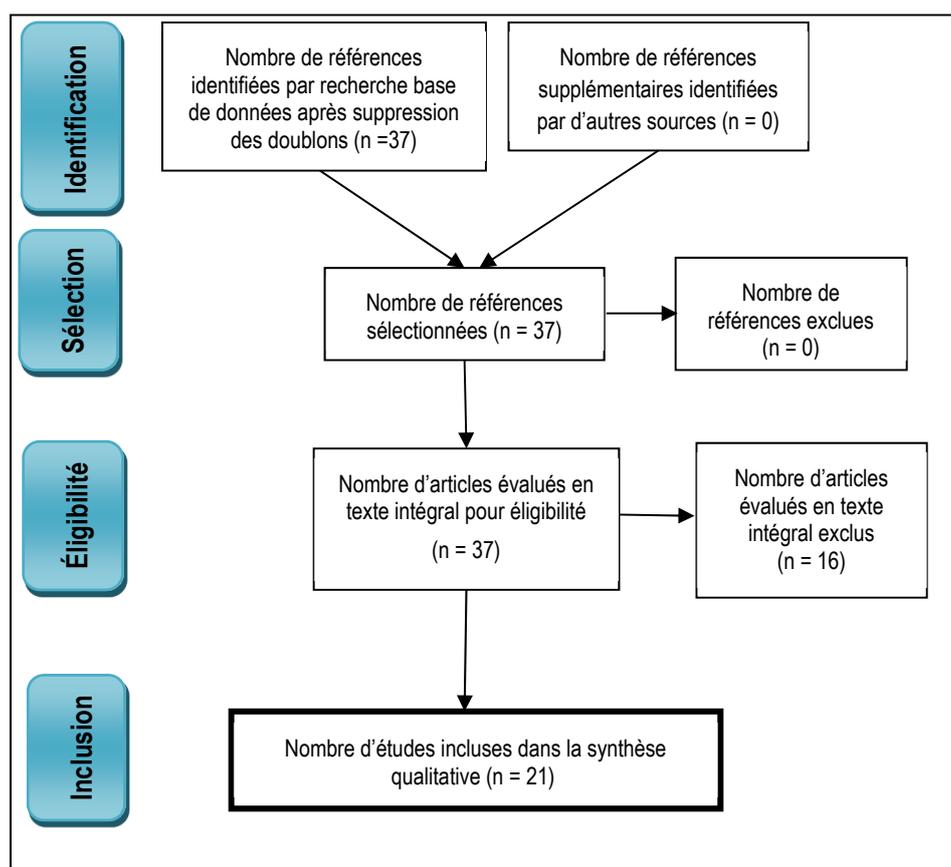


Figure 6 : Diagramme de sélection des études expérimentales

A noter que plusieurs études revues par le groupe de travail avaient déjà été analysées dans l'expertise « fragments de clivage » (Anses, 2015). Cependant, les analyses réalisées durant l'expertise de 2015 avaient pour objectif d'identifier des données sur la toxicité de fragments de clivage, et non de discuter de l'influence des paramètres dimensionnels sur la toxicité des échantillons.

7.4.2.2 Etudes *in vivo* chez l'animal

La principale limite des études expérimentales est liée au fait que les animaux sont exposés à un large spectre de dimensions, sans qu'il soit systématiquement possible de connaître la proportion de FCA/PMAi courtes dans les échantillons. Pour cela, le groupe de travail s'est attaché dans un premier temps à identifier des données complémentaires permettant de caractériser finement la proportion de FCA/PMAi courtes dans les échantillons administrés.

7.4.2.2.1 *Etudes in vivo portant sur les amphiboles de Libby*

Plusieurs études portant sur les amphiboles de Libby ont été identifiées dans la littérature. Les études de Putman *et al.* (2008), de Smartt *et al.* (2010) et de Padilla-Carlin *et al.* (2011)²⁶ ; Shanahan *et al.* (2011a, 2011b, 2012a, 2012b, 2012c, 2012d) ; Salazar *et al.* (2012, 2013) ; Aierken *et al.* (2014) n'apportent pas d'éléments sur la toxicité des FCA/PMAi courtes dans la mesure où les dimensions des particules étudiées ne sont décrites que succinctement. Seules

²⁶ Les auteurs renvoient à l'étude de Duncan *et al.* (2010) pour la caractérisation des dimensions des particules, aucune information sur les dimensions des particules n'est disponible dans l'étude.

les valeurs moyennes des longueurs, diamètres et rapports d'allongements sont disponibles, ce qui ne permet pas d'estimer la proportion de FCA/PMAi courtes dans les échantillons.

Pour les autres études en revanche, il a été possible, à partir des données brutes de distribution des dimensions de particules, d'estimer la proportion de FCA ou de PMAi courtes dans les échantillons utilisés. Ces études sont divisées en deux groupes :

- Trois études ont évalué les effets à court terme (Cyphert *et al.* 2012a ; Kodavanti *et al.* 2014) et à long terme (Cyphert *et al.* 2016) de l'instillation intra-trachéale (IT) de deux doses (0,5 mg/rat ou 1,5 mg/rat) d'échantillons d'amphiboles de Libby (LA), de trémolite El Dorado (ED), de ferroactinolite d'Ontario (ON) (particules qualifiées de fragments de clivage) et de chrysotile Sumas Mountain (SM), chez le rat Fischer 344. L'étude de Kodavanti *et al.* (2014) inclut également une expérimentation par inhalation pendant 13 semaines (6h/j, 5j/s à 4 doses d'amphiboles de Libby (0 ; 1 ; 3,3 et 10 mg/m³) et une dose d'amosite (3,3 mg/m³)).
- Deux études ont évalué les effets à long terme d'échantillons d'amosite et d'amphiboles de Libby, après instillation IT, chez le rat Fischer 344 (Cyphert *et al.*, 2012b ; Cyphert *et al.* 2015).

A l'exception de l'étude de Cyphert *et al.* (2016), ces études avaient été analysées dans l'expertise « fragments de clivage » de l'Anses (Anses, 2015). Le travail réalisé en 2015 ne portant pas sur l'influence de la longueur dans la toxicité des particules, ces études ont été réanalysées par le groupe de travail, en s'appuyant sur les données disponibles concernant la distribution granulométrique et la morphologie de l'ensemble des particules présentes dans les échantillons.

Les échantillons d'amphiboles de Libby utilisés dans ces études ont été collectés par l'USGS (US Geological Survey) à différentes périodes :

- Les études de Cyphert *et al.* (2012a, 2015, 2016) et de Kodavanti *et al.* (2014) ont utilisé un échantillon collecté en 2007. Les dimensions des particules rapportées sont issues du comptage d'approximativement 500 particules.
- L'étude de Cyphert *et al.* (2012b) a utilisé un échantillon collecté en 2000. Les dimensions des particules rapportées sont issues du comptage d'approximativement 1000 particules.

Les auteurs indiquent que ces deux échantillons sont très similaires, même si la collecte des échantillons dans des zones différentes peut conduire à des différences de distributions granulométriques.

Les échantillons ont ensuite été traités par l'USGS et par l'US EPA par élutriation aqueuse pour obtenir des particules respirables par les rongeurs, isolant les PM_{2,5}, c'est-à-dire ayant un diamètre aérodynamique médian de 2,5 µm ou moins. Les échantillons ont ensuite été analysés en MET. Toutes les particules ayant une longueur supérieure à 0,2 µm ont été analysées.

Les caractéristiques dimensionnelles des échantillons utilisés dans les études comparant la toxicité à court terme (Cyphert *et al.* 2012a ; Kodavanti *et al.* 2014) et à long terme (Cyphert *et al.* 2016) d'échantillons de trémolite, ferroactinolite, chrysotile et amphiboles de Libby (échantillon de 2007) sont présentées dans le tableau 11. Les caractéristiques dimensionnelles des échantillons dans les études comparant la toxicité d'amosite et d'amphiboles de Libby (échantillon de 2000 ou échantillon de 2007) sont présentées dans le tableau 13 (Cyphert *et al.*, 2012b ; 2015).

7.4.2.2.1.1 Synthèse des études portant sur les effets d'échantillons d'amphiboles de Libby, de trémolite, de ferroactinolite et de chrysotile

L'examen de la distribution des caractéristiques dimensionnelles des particules des différents échantillons (Tableau 11) montre que :

- **Les échantillons de trémolite et de ferroactinolite sont constitués majoritairement de particules non allongées** ($L/D < 3$). Dans ces échantillons, les PMAi ne représentent que 21% (trémolite) et 32% (ferroactinolite) des particules totales. Au sein des PMAi, les PMAi « courtes » ($L/D > 3$ et $L \leq 5\mu\text{m}$) sont largement majoritaires, et représentent 98% (trémolite) et 97% (ferroactinolite) des PMAi totales.
- **L'échantillon d'amphiboles de Libby** est également constitué majoritairement de particules minérales non allongées (les PMAi ne représentent que 30% des particules totales). Au sein des PMAi, les PMAi « courtes » ($L/D > 3$ et $L \leq 5\mu\text{m}$) représentent 68% des PMAi totales.
- **L'échantillon de Chrysotile** est en revanche constitué majoritairement de PMAi (64% des particules totales). 86% de ces PMAi sont des PMAi courtes.

Les résultats des études sont décrits succinctement ci-dessous.

Tableau 11 : Caractéristiques des échantillons utilisés dans les études de Cyphert et al. (2012a), Cyphert et al. (2016), Kodavanti et al. (2014)²⁷

	Trémolite (EI Dorado)	Ferroactinolite (Ontario)	Chrysotile (Sumas Montain)	Amphiboles de Libby
Nombre total de particules comptées	507	516	502	532
Nombre total de particules/mg ($\times 10^7$)	1331	463	19	86
Nombre de particules identifiées comme appartenant au minéral considéré, quel que soit la morphologie (% par rapport au nombre de particules totales).	292 (58%)	418 (81%)	323 (64%)	181 (34%)
Longueur (μm) particules d'intérêt	Moy = 1,0 Min = 0,2 Max = 6,4	Moy = 1,1 Min = 0,2 Max = 9,4	Moy=2,6 Min=0,3 Max=17,5	Moy = 4,2 Min = 0,26 Max = 27,3
Diamètre (μm) particules d'intérêt	Moy=0,4 Min = 0,06 Max = 1,7	Moy = 0,4 Min = 0,08 Max=1,7	Moy=0,19 Min=0,05 Max=3	Moy = 0,3 Min = 0,07 Max = 1,7
L/D particules d'intérêt	Moy = 3,1 Min = 1 Max = 22,2	Moy=3,3 Min=1 Max=20,5	Moy=17,8 Min=1,2 Max=157,5	Moy = 16,0 Min = 1 Max = 109,2
Nombre de PMAi (L/D > 3) (% particules totales)	107 (21%)	164 (32%)	319 (64%)	158 (30%)
Nombre de PMAi courtes (L/D > 3 et $L \leq 5\mu\text{m}$) (% particules totales)	105 (21%)	159 (31%)	274 (55%)	107 (20%)
Fraction de PMAi courtes (% PMAi totales)	98%	97%	86%	68%

Dans l'étude de Cyphert *et al.* (2012a), les auteurs ont déterminé pour les 4 échantillons cités dans le tableau 11 ci-dessus l'effet inflammatoire, la toxicité pulmonaire (protéines et enzymes cellulaires) et la fibrose, 1 jour et 3 mois après instillation IT (0,5 mg/rat ou 1,5 mg/rat) chez le rat Fischer 344 (N = 144). Après un jour post-instillation, l'inflammation aiguë était la plus importante avec la dose la plus élevée de ferroactinolite et de trémolite, puis diminuait après 3 mois, en restant significativement différente de celle du contrôle. Les biomarqueurs de

²⁷ **Particules totales** : toutes particules (amphiboles + non amphiboles), toutes dimensions.

Particules d'intérêt : amphiboles (exclusion de toutes les particules n'ayant pas la composition chimique de l'amphibole ciblée ou du chrysotile) ; toutes dimensions.

PMA : toutes particules (amphiboles + non amphiboles) ; L/D>3, toutes longueurs.

PMA courtes : toutes particules (amphiboles + non amphiboles) ; L/D>3, $L \leq 5\mu\text{m}$.

PMAi : amphiboles (exclusion de toutes les particules n'ayant pas la composition chimique de l'amphibole ciblée ou du chrysotile) ; L/D>3, toutes longueurs.

PMAi courtes : amphiboles (exclusion de toutes les particules n'ayant pas la composition chimique de l'amphibole ciblée ou du chrysotile) ; L/D > 3, $L \leq 5\mu\text{m}$.

toxicité pulmonaire diminuaient également 3 mois post-instillation en restant significativement différents du contrôle, sauf pour l'échantillon de ferroactinolite. A trois mois post-instillation, la fibrose était minimale (dose : 0,15 mg/rat) ou légère (dose : 1,5 mg/rat) avec les échantillons d'amphiboles de Libby, légère avec la ferroactinolite (à 1,5 mg/rat) et légère et modérée avec le chrysotile, respectivement à 0,15 et 1,5 mg/rat. Dans cette étude, le classement des échantillons, par rapport à leurs effets biologiques, est le suivant : chrysotile > amphiboles de Libby > ferroactinolite > trémolite. Il faut aussi noter que le nombre total de particules/mg dans les échantillons s'ordonne dans le sens inverse (trémolite > ferroactinolite > amphiboles de Libby > chrysotile).

Dans la deuxième étude (Kodavanti *et al.* 2014), les auteurs ont étudié les effets précoces et tardifs (15 mois) sur le métabolisme et l'inflammation chez le rat (F344, nombre d'animaux non précisé) de l'instillation intra-trachéale unique à des doses de 0,5 et 1,5 mg/rat de chrysotile, d'amphiboles de Libby, ferroactinolite et trémolite et d'inhalation d'amphiboles de Libby et d'amosite. Les résultats de l'étude sur différents biomarqueurs d'inflammation et d'atteinte du métabolisme et du système immunitaire sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Synthèse des résultats de l'étude de Kodavanti *et al.* (2014)

Biomarqueur	Temps après l'exposition	Instillations intra-trachéales				Inhalation	
		Amphiboles de Libby	Ferroactinolite	Chrysotile	Trémolite	Amosite	Amphiboles de Libby
α-1acide glycoprotéine	Précoce	↑↑↑	↑	↑↑↑	→	→	→
α-2 macroglobuline	Précoce	↑↑↑	↑	↑↑↑	→	↑*	↑
Interleukine 6	Précoce	↑	→**	↑**	→**	→	→
Ostéopontine	Précoce	↑	→	↑	→	→	→
Insuline	Tardif	→	↑	↑	↑	→	→
Leptine	Tardif	→	→	↑	↑	→	→
Adinopectine	Non applicable	→	→	→	→	→	→
Leucine riche en α-2 glycoprotéine	Non applicable	→	→	→	→	→	→
Mésothéline	tardif	→	→	→	→	→	↑→†

Note : changements dans les biomarqueurs : modifications notables : ↑↑↑ ; modifications modestes : ↑ ; pas de modifications : →

*: augmentation tardive du paramètre, non observée auparavant

** des diminutions du paramètre ont été observées avec le contrôle, pour des raisons non apparentes.

† l'augmentation observée n'est pas statistiquement significative.

Dans l'expérimentation de Kodavanti *et al.* (2014) par instillations IT de façon similaire aux deux études précédentes, les effets observés sont plus marqués pour le chrysotile et les amphiboles de Libby que pour la ferroactinolite et la trémolite qui sont les deux échantillons constitués majoritairement de PMAi courtes.

La troisième étude (Cyphert *et al.* 2016) visait à évaluer les effets à plus long terme (jusqu'à 15 mois) suite à une exposition unique par instillation IT de 0,5 et 1,5 mg/rat d'amphiboles de Libby, de chrysotile, de ferroactinolite ou de trémolite chez le rat F344 afin d'examiner si les effets observés à court terme dans les études précédentes sont prédictifs d'effets chroniques. Les paramètres observés comprennent des marqueurs d'inflammation et de lésion, l'histopathologie des tissus pulmonaires et pleuraux, l'incidence de la formation de tumeurs et l'évaluation de la fonction pulmonaire.

Seul l'échantillon de chrysotile (Sumas Mountain) a induit une altération des paramètres de la fonction respiratoire (volume minute, pause respiratoire) à 1 semaine, 3, 6 et 15 mois après exposition, et de la résistance des poumons à toutes les doses de méthacholine testées.

La forte dose de trémolite (1,5 mg) induit une augmentation significative de l'activité de la LDH (lactate déshydrogénase) et des niveaux de protéines dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire tandis que la forte dose de chrysotile induit une augmentation significative de l'activité de la LDH et de la γ -glutamyl transférase. Une fibrose interstitielle pulmonaire modérée est observée à 15 mois avec le chrysotile (1,5 mg), tandis que l'échantillon d'amphiboles de Libby induit une légère fibrose, l'échantillon de trémolite produit une fibrose minime et la ferroactinolite n'induit pas de fibrose. L'étude rapporte également la présence d'une tumeur chez un animal après exposition à la faible dose d'un échantillon de trémolite et d'amphiboles de Libby. En conclusion, le chrysotile induit des déficits de la fonction pulmonaire, une hyperréactivité des voies respiratoires et une fibrose interstitielle mais aucun signe de cancérogénicité n'a été observé. Tous les échantillons testés induisent une toxicité à long-terme plus ou moins importante, sauf pour l'échantillon de ferroactinolite.

En conclusion, l'ensemble des échantillons comprend une proportion importante de PMAi « courtes » par rapport au nombre de PMAi totales (de 68% à 98%). Les effets fibrosants pulmonaires observés à court ou long terme après instillation intra-trachéale dans ces trois études semblent corrélés à la longueur des fibres. En effet, les échantillons de chrysotile et d'amphiboles de Libby qui contiennent en proportion le moins de PMAi « courtes » induisent une fibrose modérée à légère tandis que ceux de trémolite et de ferroactinolite, contenant en proportion quasiment exclusivement des PMAi « courtes » n'induisent qu'une fibrose minime voire pas de fibrose.

Cependant, des effets modérés des échantillons de ferroactinolite et de trémolite sur certains marqueurs de l'inflammation à court terme et d'atteinte du métabolisme sont rapportés, ce qui suggère qu'ils ne sont pas biologiquement inactifs. Une tumeur a également été observée chez un animal exposé à la trémolite.

7.4.2.2.1.2 Synthèse des études portant sur les effets d'échantillons d'amphibole de Libby et d'amosite

Les caractéristiques dimensionnelles des particules utilisées dans les études de Cyphert *et al.* (2012b et 2015) diffèrent du fait du nombre différent de particules comptées dans chaque étude et sont présentées dans le tableau ci-dessous.

L'examen de la distribution des données sur les dimensions des particules des différents échantillons montre que:

- La proportion de PMAi dans l'échantillon d'amphiboles de Libby diffère selon l'étude et est dépendante du nombre total de particules comptabilisées (~500 ou ~1000). Dans l'étude de Cyphert *et al.* (2015), les PMAi sont minoritaires (30% des particules totales) tandis qu'elles sont majoritaires dans l'étude de Cyphert *et al.* 2012b (63%). Dans les deux cas, les PMAi courtes sont prédominantes (68% et 89% des PMAi totales).
- L'échantillon d'amosite RTI est constitué majoritairement de PMA. Les PMAi représentent 76% des particules totales. Les PMAi courtes représentent 60% des PMAi totales.
- L'échantillon d'amosite UICC est constitué majoritairement de particules minérales non allongées. Les PMAi courtes représentent 84% des PMAi totales.
- Les PMAi d'amosite RTI ont une longueur moyenne et un rapport d'allongement moyen supérieurs à ceux des PMAi d'amphiboles de Libby (Cyphert *et al.* 2012b). Cette différence est moins marquée dans l'étude de Cyphert *et al.* (2015).

Tableau 13 : Caractéristiques des échantillons utilisés dans les études de Cyphert et al. (2012b) et Cyphert et al. (2015)²⁸

	Cyphert et al. (2012b)	Cyphert et al. (2015)	Cyphert et al. (2012b)	Cyphert et al. (2015) (cf. Cyphert et al. 2012a)
	Amosite RTI ²⁹	Amosite UICC ³⁰	Amphiboles de Libby (2000)	Amphiboles de Libby (2007)
Nombre de particules totales comptées	967	525	1175	532
Nombre total de particules/mg (x10 ⁷)	NR	86	NR	71
Nombre de particules identifiées comme appartenant au minéral considéré, quel que soit la morphologie (% par rapport au nombre de particules totales).	878 (91%)	NR	1082 (92%)	181 (34%)
Longueur (µm) particules d'intérêt	Moy = 6,9 Min = 0,2 Max = 103,6	Moy=2,1 Min= NR Max= NR	Moy=2,0 Min = 0,2 Max=23,6	Moy = 4,2 Min = 0,26 Max = 27,3
Diamètre (µm) particules d'intérêt	Moy = 0,3 Min = 0,02 Max = 1,8	Moy = 0,43 Min = NR Max = NR	Moy=0,32 Min = 0,02 Max = 2,6	Moy = 0,3 Min = 0,07 Max = 1,7
L/D particules d'intérêt	Moy = 24,5 Min = 1,0 Max = 360,3	Moy= 5,6 Min = NR Max = NR	Moy = 7,1 Min = 1,0 Max = 129	Moy = 16,0 Min = 1 Max = 109,2
Nombre de PMAi (L/D > 3) (% particules totales)	733 (76%)	160 (30%)	742 (63%)	158 (30%)
Nombre de PMAi courtes (L/D > 3 et L ≤ 5µm) (% particules totales)	437 (45%)	134 (26%)	661 (56%)	107 (20%)
Fraction de PMAi courtes (%PMAi totales)	60%	84%	89%	68%

NR : Non renseigné

Dans l'étude de Cyphert et al. (2012b), les rats ont été exposés par instillation IT à une dose de 0,65 mg/rat pour l'amosite (RTI³¹ amosite), et deux doses : 0,65 ou 6,5 mg/rat pour

²⁸ **Particules totales** : toutes particules (amphiboles + non amphiboles), toutes dimensions.

Particules d'intérêt : amphiboles (exclusion de toutes les particules n'ayant pas la composition chimique de l'amphibole ciblée ou du chrysotile) ; toutes dimensions.

PMA : toutes particules (amphiboles + non amphiboles) ; L/D>3, toutes longueurs.

l'échantillon d'amphiboles de Libby (Cyphert *et al.* 2012b). Les effets inflammatoires et pathologiques (histologie et expression de marqueurs de fibrose ; expression de facteurs géniques identifiés dans le mésothéliome ou comme effets des fibres d'amiante : *Msln* (mésothéline), *Wt1*, *Egfr*³², ont été étudiés un an et deux ans après l'exposition. Après un an, les résultats ont indiqué une réaction inflammatoire et une fibrose avec les deux échantillons, qui progressait à deux ans ; et une surexpression de gènes codant des collagènes après deux ans post-exposition, significative seulement avec la plus faible dose d'amphiboles de Libby. Après deux ans, l'expression des trois autres marqueurs (*Msln*, *Wt1*, *Egfr*) était significativement augmentée, par rapport aux animaux contrôles, chez les animaux exposés à la faible dose d'amphiboles de Libby, tandis que *Wt1* et *Egfr* étaient significativement surexprimés chez les animaux exposés à la forte dose d'amphiboles de Libby et avec l'amosite. Ces résultats montrent que les deux types d'échantillons sont susceptibles, après instillation IT, de provoquer un effet fibrogénique et l'activation de facteurs dont l'un (*Msln*) est surexprimé dans le mésothéliome comparativement aux cellules mésothéliales normales. Dans cette étude, il n'a pas été observé de processus néoplasique.

Dans une seconde étude (Cyphert *et al.* 2015), les rats ont été exposés à plusieurs doses (dose totale : 0,15 ; 0,50 ; 1,5 ; 5,0 mg/rat) d'amosite (UICC amosite) ou d'amphiboles de Libby, administrées soit en une instillation IT unique, soit en de multiples instillations IT sur une période de 13 semaines. Le délai maximum d'observation était de 20 mois. Les deux types d'échantillons ont provoqué une réponse inflammatoire et une fibrose, à masse équivalente. Les effets pathologiques étaient plus marqués lorsque les particules étaient délivrées par de multiples instillations, comparativement à la même dose administrée en une fois. Après 20 mois, des tumeurs ont été observées. Un adénome (0,5 mg/rat), et un carcinome (0,15 mg/rat) ont été mis en évidence chez les animaux exposés à l'amosite, par dose unique, mais pas de mésothéliome. Chez les animaux exposés à l'échantillon d'amphiboles de Libby, un mésothéliome malin a été observé (5 mg/rat, instillation unique), et deux mésothéliomes bénins (multiples instillations 0,15 et 5,0 mg/rat). Les caractéristiques des particules, et des « fibres » (rapport d'allongement supérieur ou égal à 5) étaient voisines, à la différence des échantillons de l'étude de Cyphert *et al.* (2012a).

En conclusion, ces données montrent que les deux échantillons (amosite et amphiboles de Libby) ont un potentiel pour induire des effets pathologiques à long terme après instillation intra-trachéale. Même si la proportion de PMAi « courtes » par rapport aux PMAi totales est importante dans ces échantillons (60 à 89%), ils comportent des PMAi de longueur supérieure à 5µm.

PMA courtes : toutes particules (amphiboles + non amphiboles) ; L/D>3, L ≤ 5 µm.

PMAi : amphiboles (exclusion de toutes les particules n'ayant pas la composition chimique de l'amphibole ciblée ou du chrysotile) ; L/D>3, toutes longueurs.

PMAi courtes : amphiboles (exclusion de toutes les particules n'ayant pas la composition chimique de l'amphibole ciblée ou du chrysotile) ; L/D > 3, L ≤ 5 µm.

²⁹ Research Triangle Institute

³⁰ Les dimensions sont issues de la publication de Duncan *et al.* 2014

³¹ Research Triangle Institute

³² EGFR : epidermal growth factor receptor (récepteur du facteur de croissance épidermique) ; *Msln* : Mesothelin gene (gène codant pour la mésothéline) ; *WT1* : Wilms'tumor gene

7.4.2.2.2 Autres études *in vivo*

Neuf autres études *in vivo* avec des données permettant de caractériser la proportion de FCA ou de PMAi courtes ont été identifiées dans la littérature (Stettler *et al.* 2008 ; Bernstein *et al.* 2008, 2011, 2014, 2015, 2018, 2020a, 2020b, 2021).

Ces études ont été effectuées pour étudier soit la biopersistance des fibres, soit des effets pathologiques. Les données de biopersistance sont présentées dans le chapitre 6.2.2.

Dans l'étude de Stettler *et al.* (2008), aucune lésion pulmonaire n'a été observée 11,5 ans après l'exposition de singes pendant 18 mois par inhalation à du chrysotile décrit comme « de longueur courte » par les auteurs de l'étude (niveau moyen d'exposition 1,0 mg/m³ avec en moyenne 0,79 fibres/mL ayant une longueur supérieure à 5 µm). Pour rappel, la moyenne de la longueur des fibres retrouvées dans les poumons est de 3,5 µm, 65% des fibres ayant une longueur inférieure à 5 µm.

Concernant les travaux de Bernstein *et al.*, deux études ont rapporté les effets d'un composé de joint destiné à sceller l'interface entre panneaux muraux, dans lequel ont été ajoutées des fibres de chrysotile (Bernstein *et al.* 2008, 2011). Dans l'étude de 2008, des fibres de chrysotile seules ont été également testées, ainsi que des fibres d'amosite dans l'étude de 2011. Six études ont rapporté les résultats des effets de poussières de freins automobiles, un matériau qui contient du chrysotile (Bernstein *et al.* 2014, 2015, 2018, 2020a et b, 2021). Dans les études de 2014 et de 2015, deux autres échantillons ont été employés : poussière de freins avec ajout de chrysotile d'une part et de crocidolite d'autre part. Dans les études 2018, 2020a et b, 2021, des fibres de crocidolite et d'amosite ont été également employées. Les effets des fibres d'amiante sont résumés ci-après, ceux des poussières de freins ou de joint ne seront pas considérés ici.

Dans l'étude de 2008, aucun effet pathologique du chrysotile n'est rapporté (Bernstein *et al.* 2008). Dans l'étude de 2011 (Bernstein *et al.* 2011), des effets sont rapportés pour l'échantillon d'amosite (réponse inflammatoire ; fibrose pulmonaire grade 4 ; épaissement de la plèvre; modifications de la surface pleurale), mais les observations morphologiques sont rapportées sur la base d'études en microscopie confocale. Dans l'étude de 2015 (Bernstein *et al.* 2015) (résultats intermédiaires dans la publication de 2014), le crocidolite induit une réponse inflammatoire et une fibrose pulmonaire de grade 4. Des effets sont également rapportés pour le crocidolite (et non pour le chrysotile) dans l'étude de 2018 (Bernstein *et al.* 2018) (réponse inflammatoire, fibrose de grade 4).

Enfin, dans la dernière étude de 2021 (Bernstein *et al.* 2021) (résultats intermédiaires dans la publication de 2020), une fibrose pulmonaire de grade 1 à 3 est observée chez des rats exposés au chrysotile, avec quelques rats présentant une fibrose de grade 4. Les rats exposés aux amphiboles (crocidolite, amosite) présentent d'emblée des fibroses de grade 4, aucun animal ne présente de fibrose de grade inférieur. Ainsi les différences d'activités semblent dépendantes des dimensions des fibres (cf. chapitre 6.2), les fibres les plus longues engendrant des fibroses de grades supérieurs.

En conclusion, ces études par inhalation sont peu informatives sur la toxicité des FCA et PMAi courtes en raison de la présence de fibres de longueur supérieure à 5 µm.

7.4.2.3 Etudes *in vitro*

7.4.2.3.1 Etudes *in vitro* sur les amphiboles de Libby

Plusieurs études *in vitro* sur les amphiboles de Libby sont disponibles dans la littérature. Ces études avaient été revues dans le cadre de l'expertise « fragments de clivage » (Anses, 2015). Parmi les études disponibles, seules les études de Duncan *et al.* (2010) et de Pietruska *et al.* (2010) fournissent des données permettant d'estimer la proportion de PMAi courtes dans les échantillons dans la distribution granulométrique des particules contenues dans les échantillons.

Dans l'étude de Duncan *et al.* (2010) portant sur la réaction inflammatoire, les auteurs ont utilisé des échantillons (amosite et amphiboles de Libby (Libby 6-mix)) d'une part non fractionnés, et d'autre part fractionnés pour obtenir la fraction « respirable », les échantillons utilisés sont les mêmes que ceux de l'étude *in vivo* de Cyphert *et al.* (2012b). La distribution complète des dimensions des particules est disponible, permettant d'estimer la proportion de PMAi courtes par rapport aux PMAi totales (cf. tableaux 14).

Dans l'étude de génotoxicité de Pietruska *et al.* (2010), la distribution complète des dimensions des particules n'est pas disponible mais les données supplémentaires présentent la proportion de particules par classe granulométriques (longueurs et diamètres), permettant d'estimer la proportion de PMAi courtes (cf. tableau 14).

Tableau 14 : Proportion de PMAi courtes dans les échantillons utilisés dans des études de Duncan *et al.* (2010) et Pietruska *et al.* (2010)

Etude	Echantillon	Proportion de PMAi courtes (par rapport aux PMAi totales)	Sources de données
Duncan <i>et al.</i> (2010)	Amosite	60%	Analyse des données brutes sur l'ensemble de la distribution granulométrique des particules (cf. Cyphert <i>et al.</i> 2012b)
	Amphiboles de Libby	89%	
Pietruska <i>et al.</i> (2010)	Crocidolite	91%	Proportions fournies dans les données supplémentaires.
	Amphiboles de Libby	51%	

Pour l'étude de Duncan *et al.* (2010), la proportion de PMAi courtes dans les échantillons d'amosite et d'amphiboles de Libby est respectivement de 60% et de 89%. Dans l'étude de Pietruska *et al.* (2010), la proportion de PMAi courtes dans les échantillons de crocidolite et d'amphiboles de Libby est respectivement de 91% et 51%.

Dans l'étude de Duncan *et al.* (2010), pour les échantillons non fractionnés, les auteurs ont observé un effet similaire, à masse égale, entre l'amosite et les amphiboles de Libby. Pour les échantillons fractionnés, l'amosite était plus actif que les amphiboles de Libby (Duncan *et al.* 2010).

L'analyse des caractéristiques dimensionnelles montre que les échantillons d'amphiboles de Libby ont des fibres de longueurs en moyenne plus courtes que les échantillons d'amosite et contiennent davantage de PMAi courtes. Le rapport d'allongement diffère entre les échantillons selon le même schéma que la longueur. Ces différences de caractéristiques

dimensionnelles (longueur supérieure des particules d'amosite avec $L/D > 3$), sont compatibles avec l'hypothèse d'une activité plus importante des fibres d'amosite, par rapport à l'échantillon d'amphiboles de Libby.

Dans l'étude de Pietruska *et al.* (2010), les deux échantillons induisent des effets génotoxiques sur cellules épithéliales invalidées pour un gène de réparation de l'ADN. Ces effets sont plus sévères pour l'échantillon d'amphiboles de Libby composé à 51% de PMAi courtes (lésions clastogènes et aneugènes) que pour l'échantillon de crocidolite composé à 91% de PMAi « courtes » (lésions clastogènes primaires uniquement).

Les autres études *in vitro* identifiées sont moins informatives car elles ne présentent que des données partielles sur les dimensions des particules (moyenne des longueurs, diamètres et rapports d'allongement) (Blake *et al.* 2007 ; Duncan *et al.* 2014 ; Shanahan *et al.* 2011b) voire aucune information sur les dimensions des particules (Blake *et al.* 2008 ; Hillegass *et al.* 2010). Dans la mesure où il n'a pas été possible de déterminer la proportion de FCA ou de PMAi « courtes » dans les échantillons testés, les résultats de ces études, qui n'apportent pas d'éléments sur la toxicité de ces particules, ne sont pas détaillés dans ce rapport. L'étude de Duncan *et al.* (2014) apporte néanmoins quelques éléments. Dans cette étude, 3 types de « fibres » ont été testés : deux échantillons d'amphiboles de Libby (2000 et 2007) et deux échantillons d'amosite (RTI et UICC) (Duncan *et al.* 2014). Les auteurs ont déterminé la surface et la somme des longueurs des « fibres » ($L/D > 3$) dans chaque échantillon. Les dimensions moyennes des échantillons d'amphiboles de Libby étaient proches de celles de l'amosite UICC (diamètre, longueur et rapport d'allongement). En revanche, les « fibres » d'amosite RTI étaient en moyenne plus longues, plus épaisses et avaient un rapport d'allongement plus élevé. Concernant les effets, l'amosite RTI était la plus active, et les autres échantillons avaient une activité comparable, pour une masse équivalente, mais l'expression des données par rapport à la surface ou à la somme des longueurs des particules allongées ($L/D > 3$) normalisait la différence. Ces résultats sont intéressants car ils suggèrent que ces métriques, surface ou somme des longueurs, contribuent à la pathogénicité. Toutefois, ils semblent contradictoires par rapport à l'étude antérieure (Duncan *et al.* 2010). Cependant, dans la première étude, les surfaces et longueurs étaient obtenues à partir de toutes les particules, et pas uniquement pour les particules ayant un rapport d'allongement supérieur à 3, alors que dans la seconde étude, seules les particules ayant un rapport d'allongement supérieur à 3 étaient prises en considération. Cela peut expliquer les différences de résultats, par rapport à la métrique, entre les deux études, et souligne le rôle de la forme allongée, des dimensions et du nombre de fibres dans la pathogénicité,

7.4.2.3.2 Autres études *in vitro*

Tomatis *et al.* (2010) ont conduit une étude visant à caractériser sur le plan morphologique et physicochimique deux échantillons d'amosite composés de PMAi longues et de PMAi courtes et à étudier leur toxicité relative *in vitro*. Les résultats de l'étude montrent une différence d'activité entre les PMAi longues et les PMAi courtes, les premières étant plus actives que les secondes. Dans leurs conclusions, les auteurs mentionnent le fait que les PMAi courtes ont été produites par broyage de l'échantillon de PMAi longues et que, de ce fait, le broyage a dû modifier les propriétés physico-chimiques de surface des PMAi. Ils discutent également du rôle de la surface des fibres exposée aux cellules : en raison de leur morphologie, le rapport « surface de la longueur/surface des bases » est plus grand pour les PMAi longues que pour les PMAi courtes et sont susceptibles d'exposer des sites "Fe" actifs. En conséquence, la différence d'activité entre les deux échantillons ne serait pas uniquement due aux dimensions,

mais également aux propriétés des fibres, de par leur chimie et/ou en conséquence du traitement des fibres.

L'étude de Turci *et al.* (2012) avait pour objectifs de développer une méthode de préparation d'échantillons d'amiante de taille nanométrique et de tester la toxicité de ces particules nanométriques sur des cellules épithéliales pulmonaires humaines. Deux échantillons de chrysotile d'origine différente ont été testés (échantillon commercial provenant de la mine de Balangero et échantillon naturel de Val Malenco (Alpes italiennes)). Les échantillons de chrysotile de taille nanométrique ont été obtenus par sonication de particules de taille micrométrique pendant une durée minimale de 3h. Pour l'échantillon de chrysotile issu de la mine de Balangero, 75% des PMAi de taille micrométrique avaient une longueur inférieure à 9,8 μm et 75% des PMAi de taille nanométrique avaient une longueur inférieure à 2,4 μm (98% des PMAi nanométriques avaient une longueur inférieure à 5 μm). Pour l'échantillon de Val Malenco, 75% des PMAi de taille micrométrique avaient une longueur inférieure à 5,4 μm et 75% des PMAi de taille nanométrique avaient une longueur inférieure à 1,5 μm (100% des PMAi nanométriques avaient une longueur inférieure à 5 μm). Dans cette étude, les échantillons de taille micrométrique ont induit une cytotoxicité, une production de NO et une peroxydation lipidique. Ces effets ne sont pas rapportés pour les échantillons de taille nanométrique. Ces échantillons nanométriques induisent néanmoins un stress oxydatif (production d'espèces réactives de l'oxygène). Cependant, le processus de réduction de la taille des PMAi par sonication modifie la surface des fibres ce qui peut jouer un rôle sur les différences d'effets biologiques.

Dans une étude récente, Khalliulin *et al.* (2020) ont étudié la toxicité relative de PMAi de riébeckite et de trémolite non asbestiforme (qualifiées de « fragments de clivage »), de trémolite asbestiforme et de riébeckite qualifiée d'asbestiforme. Dans cette étude, des effets cytotoxiques (viabilité) sont rapportés pour les 4 échantillons. Les données disponibles en annexe de l'article présentent les distributions des proportions de PMAi par classe de longueur, diamètre et rapport d'allongement. Dans cette étude, approximativement 50% des PMAi de chaque échantillon avaient une longueur supérieure à 5 μm . Cette étude n'est donc pas informative sur la toxicité des PMAi « courtes ».

Les autres études identifiées ne sont pas informatives par manque de données sur les dimensions des PMAi (Turci *et al.* 2009 ; Srivasta *et al.* 2010 ; Pacella *et al.* 2012).

7.4.2.4 Etude de modélisation

Sturm *et al.* (2010) ont réalisé une modélisation à partir des résultats d'études *in vivo* pour définir le « hit /ciblage » des cellules épithéliales pulmonaires par des fibres de différentes classes granulométriques, sur la base des connaissances sur le mécanisme de dépôt des fibres après inhalation. Les résultats de cette étude montrent que le diamètre est le paramètre principal à prendre en compte pour prédire le contact des PMAi avec les cellules épithéliales bronchiques et broncho-alvéolaires, avec une probabilité d'impact maximal pour les PMAi de diamètre inférieur à 1 μm . Cette étude ne permet donc pas d'exclure un rôle des PMAi courtes. Elle ne porte pas sur la toxicité mais sur la possibilité de contact.

L'étude de Cook *et al.* (2016) vise à améliorer les modèles dose-réponse pour la prédiction du risque de mésothéliome en s'appuyant sur de nouvelles données sur les caractéristiques physico-chimiques de PMAi employées dans des études *in vivo* antérieures. Cette nouvelle modélisation, même si elle repose sur des données de pathologies antérieures, confirme que « le potentiel des fibres courtes ne doit pas être ignoré ».

7.4.3 Discussion, conclusion

Le tableau 15 présente une synthèse des études *in vivo* et *in vitro* analysées dans le cadre de cette expertise.

Tableau 15 : Récapitulatif de la relation entre pourcentage de FCA ou PMAi courtes et effets biologiques observés dans les études *in vivo* et *in vitro*

Référence	Fibres ou PMAi	% fibres courtes/PMAi courtes	Exposition (espèce)	Durée exposition	Durée post-expo	Résultats
<i>In vivo</i>						
Cyphert <i>et al.</i> (2012a)	Tremolite (ED) Ferroactinolite (ON)	98% (21%)* 97% (32%)	Intra-trachéale (rat)	1 expo	1 jour 3 mois	Inflammation aiguë; diminution à 3 mois (LBA) (ED, ON) Fibrose légère à 3 mois, score 1,0 dose forte (ON) ----- Fibrose modérée (3 mois, score dose-dépendant 1,6-3,0) (SM) Fibrose minimale ou légère (3 mois, score dose-dépendant 1,0-1,4) (LA)
	----- Chrysotile (SM)	86% (64%)				
	Amphi. Libby (LA)	68% (30%)				
Cyphert <i>et al.</i> (2012b)	Amosite Amphi. Libby (LA)	60% 89%	Intra-trachéale (rat)	1 expo/1 dose (0,65 mg/rat) 1 expo/2 doses (0,65 et 6,5 mg/rat)	12 et 24 mois	12 mois : fibrose minimale (LA high), Faible (Am) 24 mois : fibrose minimale (LA low), faible (LA high), modérée (Am) Surexpression sign. des gènes codant des collagènes à 24 mois (LA/0,65 mg/rat). Augm. Sign. Expression Msln (LA/0,65 mg/rat), Wt1, Egfr (LA/6,5 mg/rat et amosite)
Kodavanti <i>et al.</i> (2014)	Tremolite (ED) Ferroactinolite (ON) Chrysotile (SM) Amphi. Libby (LA)	98% (21%)* 97% (32%)* 86% (64%)* 68% (30%)*	Intra-trachéale (rat)	1 expo	1 jour ; 3 et 15 mois	Dosages sériques ; Effets précoces plus marqués protéines phase aiguë (A2M, AGP) pour SM et LA que pour ED et ON ; Niveaux statistiquement modifiés à 15 mois : ED, SM, ON augmentation A2M, AGP, ostéopontine ; IL-6 diminuée ED SM ON

Référence	Fibres ou PMAi	% fibres courtes/PMAi courtes	Exposition (espèce)	Durée exposition	Durée post-expo	Résultats
	Amosite Amphi. Libby (LA)	68%	Inhalation (rat)	6 h/j, 5 j/sem 13 sem	1 jour ; 1, 3, 18 mois	Pas de modification leptine, adiponectine ----- Pas de modification
Cyphert <i>et al.</i> (2015)	Amosite Amphi. Libby (LA)	84% 68%		1 expo ou expo répétée sur 13 semaines. Plusieurs doses : 0,15 ; 0,50 ; 1,5 ; 5,0 mg/rat	Jusqu'à 20 mois	Tumeurs multidoses : 20 mois (LA): 1 meso diaphragme (dose 0,15) ; 1 meso plèvre (dose 5.0) – Pas de tumeur AM. L1 & Am fibrose faible (≤ 2) Tumeurs single dose 20 mois (LA) : 1 meso (dose 5.0) – Am : 1 CA (dose 0,15), 1 AD dose 5.0) Fibrose fibrose faible (≤ 2 Am) ; nulle à modérée (<1-2,3 LA)
Cyphert <i>et al.</i> (2016)	Tremolite (ED) Ferroactinolite (ON) Chrysotile (SM) Amphi. Libby (LA)	98% (21%)* 97% (32%)* 86% (64%)* 68% (30%)*	Intra-trachéale (rat)	1 expo (2 doses : 0,50 et 1,5 mg)	1 semaine ----- 15 mois	Altération persistante de la fonction respiratoire avec SM ----- Toxicité pulmonaire avec chrysotile (enzymes LBA). Granulomes (ED et SM), moins avec LA. Fibrose interstitielle SM LA : Dose 0,5mg : 1/24 carcinome bronchiolo-alvéolaire (CBA) (LA métastasé au péricarde, au diaphragme et au thymus) et 1/21 CBA (ED)
Stettler <i>et al.</i> (2008)	Chrysotile	65%	Inhalation (singe)	18 mois	11,5 ans (singe)	Absence de lésion pulmonaire

Référence	Fibres ou PMAi	% fibres courtes/PMAi courtes	Exposition (espèce)	Durée exposition	Durée post-expo	Résultats
Bernstein <i>et al.</i> (2008)	Chrysotile	65% (35% WHO/ total F)*	Inhalation (rat)	6h/jour ; 5 jours	0 et 3 jours	Absence d'effet pathologique
Bernstein <i>et al.</i> (2011)	Amosite	46,3% (53,8% WHO/ total F)*	Inhalation (rat)	6h/jour, 5 jours	Jusqu'à 363 jours	Fibrose pulmonaire grade 4
Bernstein <i>et al.</i> (2014, 2015)	Crocidolite	64,8% (35,2% WHO/ total F)*	Inhalation (rat)	6h/jour, 5 jours	Jq 91 jours et jq 362 jours	Fibrose pulmonaire grade 4
Bernstein <i>et al.</i> (2018)	Chrysotile (dose max) ----- --- Crocidolite (dose max)	73% (27% WHO/ total F)* ----- 63,8% (36,2% WHO/ total F)*	Inhalation (rat)	6h/jour ; 1 jour, 14 et 28 jours	0 jour (durant expo 1, 14, 28 jours) et 14, 28 jours (post- expo de 28 jours)	Poumon: inflammation légère, hyperplasie, inflammation/fibrose ≤ grade 3 ----- Réponse inflammatoire et fibrose pulmonaire de grade 4
Bernstein <i>et al.</i> (2021)	Chrysotile (dose max) ----- - Crocidolite ----- -- Amosite	76,3% 1103,8/1447,1 ----- 69% 373,4/539,4 ----- 60% 632,3/1052,8	Inhalation (rat)	6h/jour ; 5 jours/semaine, 13 semaines	Jq 24,4 mois	Poumon : Inflammation/fibrose jusqu'à grade 4 majoritairement grade 1 à 3 ----- Réponse inflammatoire et fibrose pulmonaire de grade 4 ----- Réponse inflammatoire et fibrose pulmonaire de grade 4
In vitro						
Duncan <i>et al.</i> (2010)	Fraction respirable ≤ 2,5 µm long Amosite Amphi. Libby (LA)	60% 89%	In vitro (CEPH)	2h, 24h	0h	Inflammation. Expression gènes réponse au stress, prolifération, amosite > LA Inflammation équivalente amosite et LA par rapport à masse ; non expliquée par différences de

Référence	Fibres ou PMAi	% fibres courtes/PMAi courtes	Exposition (espèce)	Durée exposition	Durée post-expo	Résultats
						surface, production d'oxydants ou nombre de particules
Pietruska <i>et al.</i> (2010)	Crocidolite Amphi. Libby (LA)	91% 51%	In vitro (CEPH)	24, 48, 72 h	0h	Génotoxicité (micronoyaux) sur CEPH invalidées sur <i>XRCC1</i> (réparation dommages oxydatifs à ADN) Cr et LA, clastogènes; LA, aneugène
Tomatis <i>et al.</i> (2010)	Amosite « long » (LFA) Amosite « court » (SFA)	70% ≈ 99%	In vitro (CEPH)	24h	0h	Analyses physico-chimiques des fibres Production de NO (CEPH). LFA le plus actif. Les échantillons différent par d'autres paramètres que les dimensions état de coordination de Fe
Duncan <i>et al.</i> (2014)	Amosite (UICC) Amosite (RTI) Amphi. Libby (LA 2000) Amphi. Libby (LA 2007)	85,4% 25,6% 70,9% 78%	In vitro (CEPH)	2h 24h	0h	Caractéristiques des fibres (AS, Fe, production OH•) Production de IL-8 par les cellules RTI le plus actif (masse). Relation avec longueur et AS.
Turci <i>et al.</i> (2012)	Chrysotile Balangero micro (CTL-BM) Chrysotile Val Malenco micro (CTL-VM) CTL-BM nano** CTL-VM nano**	50% 75% 98% 100%	Objectif : préparation échantillons	24h (acellulaire et CEPH)	0h	Réactivité (acellulaire) : réduction avec réduction de la taille. CEPH : cytotoxicité (LDH), production de NO, génération EADO/N, peroxydation des lipides, production de NO Activité micro > nano (sign stat). Nanos ≈ contrôles
Khaliulin <i>et al.</i> (2020)	Tremolite asbestiform (ASB) Riebeckite (ASB) Tremolite (FDC) Riebeckite (FDC)	58% 61% 50% 50%	In vitro (cellules souris type macrophage)	24h	0h	Cytotoxicité (LDH) ; altération ADN (cassures) ; sécrétion de cytokines : expression génique (RNAseq)

Référence	Fibres ou PMAi	% fibres courtes/PMAi courtes	Exposition (espèce)	Durée exposition	Durée post-expo	Résultats
						Effet cytotoxique ASB > FC (masse) ; équivalent (base AS et NB) Dérégulation gènes : riebeckite ASB = riebeckite FC mais riebeckite ASB > riebeckite FC Profil tremolite ≠ profil riebeckite Clustering des particules sur la base AS et NB
Sturm <i>et al.</i> (2010)	Fibres théoriques avec AR = 3 et 100	Non déterminé	Modélisation du dépôt des fibres dans le poumon	Non applicable	Non applicable	Le risque le plus élevé d'atteinte des cellules épithéliales cibles du poumon : fibres de diamètre $\geq 1\mu\text{m}$. AR = rôle secondaire ; longueur = rôle moindre dans le transport et le dépôt de (mais rôle dans l'interaction particules-tissus)
Cook <i>et al.</i> (2016)	72 échantillons de fibres (amiante et non amiante ; amiantes non traités et plus ou moins lixiviés) utilisées dans les expérimentations animales cancérogenèse intra-pleural, Stanton et al 1981)	Grande variété selon les échantillons Etude rétrospective en vue de prédire un potentiel pour le mésothéliome	Acellulaire, échantillons des expérimentations animales (dissolution des fibres et analyse des caractéristiques : dimensions, SA) ----- Analyse des fibres dans les échantillons plèvre, poumon	Non applicable ----- Analyse des fibres dans les échantillons plèvre, poumon des expérimentations	Non applicable ----- 5,5 mois post intra-pleural	Model : détermine des prédictions optimales selon différents critères des fibres (faible lixiviation, somme des surfaces particules allongées peu lixiviées). Cela intègre un potentiel attribuable à d'abondantes fibres courtes en proportion de leur aire de surface. ----- Les auteurs concluent que l'analyse montre que le poids des fibres courtes ne doit pas être ignoré toujours présentes dans la plèvre (crocidolite, amosite étudiées et ferroactinolite).

* Pourcentage de particules définies comme des fibres par rapport au nombre total de particules (fibres et non fibres). Kodavanti *et al.* 2014

** Traitement par ultrasons pendant 3h. Le traitement ne modifie pas la minéralogie, ni la composition chimique.

Au moins 100F/ml > 20 µm de longueur

AS : aire de surface

A2M : α-2 macroglobulin

AGP : α-1 acid glycoprotein

CEPH : cellules épithéliales pulmonaires humaines

EADO/N : espèces actives dérivées de l'oxygène/de l'azote

EGFR : epidermal growth factor receptor (récepteur du facteur de croissance épidermique)

FC : fragments de clivage

Msln : Mesothelin gene (gène codant pour la mésothéline)

NB : Nombre de particules

WT1 : Wilms'tumor gene

ASB : Asbestiforme

FDC : Fragments de clivage

Un nombre limité de nouvelles études *in vivo* et *in vitro* a été identifié depuis l'expertise Anses de 2009. Dans ces études, les échantillons sont composés d'un mélange de PMAi courtes et longues et les données disponibles permettent rarement de déterminer les proportions d'une classe granulométrique par rapport à une autre.

Des effets modérés des échantillons constitués de plus de 97% de PMAi courtes par rapport aux PMAi totales (ferroactinolite et trémolite) sur certains marqueurs de l'inflammation à court terme et d'atteinte du métabolisme sont rapportés dans ces études. Ces résultats sont difficilement interprétables car les échantillons comportent un grand nombre de particules non fibreuses (de l'ordre de 70%). Cette quantité importante de particules instillées peut conduire aux effets biologiques observés.

Une tumeur pulmonaire a été observée chez un animal exposé à l'échantillon de trémolite contenant 24% de PMAi dont plus de 97% de PMAi courtes.

Il convient également de souligner que le procédé de génération des PMAi courtes, à partir d'un échantillon multidimensionnel peut modifier la surface des fibres ce qui peut avoir une incidence sur les effets biologiques, tant *in vivo* que *in vitro*.

Des effets plus marqués pour les échantillons contenant davantage de PMAi longues sont rapportés dans les études *in vitro*. Les études sur cellules en culture permettent l'analyse d'étapes du mécanisme d'action des fibres, qui doivent être intégrées dans un processus global du développement de la pathologie. Les effets *in vitro* (tests sans cellules) relatifs à un potentiel cytotoxique (tel que génération d'espèces radicalaires ou oxydantes) ont confirmé la dépendance des effets avec les caractéristiques physico-chimiques de fibres, outre les dimensions.

En conclusion, les nouvelles données sont trop peu nombreuses pour permettre une conclusion solide sur la toxicité intrinsèque des FCA/PMAi courtes.

Les nouvelles données confirment les propositions déjà formulées sur le potentiel toxique des fibres en fonction de leurs dimensions. Un effet biologique potentiel des FCA/PMAi courtes est suggéré. Cela repose, tant sur des études expérimentales que sur nos connaissances du mécanisme d'action des fibres d'amiante (internalisation par les cellules, biopersistance, caractéristiques physico-chimiques en relation avec un effet biologique).

Il n'y a pas de nouvelles études permettant d'évaluer la cancérogénicité des FCA/PMAi courtes.

8 Quel apport des nouvelles données expertisées pour la réalisation d'une évaluation des risques sanitaires (ERS) liés aux FCA et aux PMAi courtes ?

8.1 Rappel des conclusions de l'expertise de 2009

Le rapport d'expertise Anses de 2009 sur les FCA et les FFA présente une analyse de trois ERS pour l'amiante conduites par des agences nationales et internationales (US EPA, 1986, Inserm, 1997 et OMS, 2000). Il ressort de cette analyse que les trois ERS s'appuyaient sur les mêmes données et hypothèses suivantes :

- a. « Les seules fibres considérées sont les fibres de longueur (L) $\geq 5 \mu\text{m}$, de diamètre (D) $< 3 \mu\text{m}$ et de rapport $L/D > 3$;
- b. Les évaluations de l'US EPA (1986) et de l'OMS (2000) considèrent que les fibres ayant les dimensions décrites au point a), quel que soit le type d'amiante, ont un potentiel toxique identique ;
- c. Les évaluations se basent sur les études épidémiologiques ;
- d. Le modèle utilisé pour décrire le risque de mortalité par cancer du poumon attribuable aux expositions à l'amiante est un modèle linéaire sans seuil de dose en fonction de l'exposition cumulée ;
- e. Le modèle utilisé pour décrire le risque de mortalité par mésothéliome attribuable aux expositions à l'amiante est un modèle linéaire en fonction du niveau d'exposition et cubique en fonction du temps tenant compte d'un décalage temporel de 10 ans ».

Le rapport conclut que « ces ERS s'appuyant sur des excès de risque calculés uniquement pour les fibres OMS, n'étaient pas exploitables en l'état et ne pouvaient en aucun cas être croisées avec des niveaux d'exposition mesurés par META qui reflètent toute la distribution granulométrique des fibres d'amiante et incluent donc les FFA et les FCA ».

En raison des limites et imprécisions associées aux mesures réalisées par MOCP, la conduite d'une démarche standard d'ERS incluant toute la distribution granulométrique des fibres d'amiante ne s'avérait pas réalisable en l'état des connaissances en 2009.

Dans un deuxième temps, l'expertise Anses de 2009 a étudié une autre hypothèse basée sur l'exploitation de données chez l'animal pour affiner la relation dose-réponse. Les conclusions étaient les suivantes : « **aucune construction d'une relation dose-effet, incluant toute ou partie de la distribution granulométrique des fibres d'amiante, n'est envisageable à partir des données chez l'animal en l'état des connaissances disponibles. De même, dans l'hypothèse d'une toxicité des FCA (certainement inférieure à celle des fibres longues), il n'y a pas d'éléments suffisants pour proposer une estimation fiable du potentiel toxique de cette classe granulométrique par rapport aux fibres de longueur supérieure à $5 \mu\text{m}$ fondée sur des critères scientifiques** ».

L'expertise de 2009 s'est donc orientée vers une approche qualitative en interprétant les données disponibles afin de proposer des scénarios de gestion cohérents avec les résultats de l'expertise scientifique produite. Au vu des données toxicologiques, métrologiques et

épidémiologiques relatives aux FCA et aux FFA, le groupe de travail s'était attaché à présenter de manière transparente les arguments pouvant conduire à une recommandation d'inclusion ou d'exclusion de ces différentes classes granulométriques dans la réglementation. Concernant les FCA, et compte tenu des nombreuses méconnaissances, le groupe de travail était réservé et partagé sur l'intérêt de mesurer cette classe granulométrique dans le cadre d'une réglementation. Cependant, les experts ont souligné le fait que la dangerosité des FCA ne pouvait pas être exclue et que cette classe granulométrique était présente systématiquement et dans des proportions importantes lors des mesures métrologiques. Ces deux arguments ont incité le groupe de travail à recommander une prise en compte des FCA dans le cadre d'une réglementation relative à la métrologie tant pour l'environnement général que professionnel. Il avait été préconisé que toute exclusion de cette classe granulométrique pour l'une des deux réglementations devait faire l'objet d'une justification.

8.2 Nouvelles ERS conduites depuis 2009

Dans la continuité de l'expertise Anses de 2009 sur les FFA et les FCA, les ministères ont demandé à l'Anses une mise à jour de la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) en vigueur à l'époque, en indiquant le ou les niveaux, la ou les périodes de référence recommandées et la technique de mesurage la plus adaptée pour le milieu professionnel (Anses, 2009b). La construction de cette VLEP s'est appuyée sur le modèle de l'Inserm de 1997 qui a l'avantage de reposer sur des données de mortalité françaises. Ce modèle a été appliqué à une population de travailleurs exclusivement masculine et une exposition majoritaire à la variété de fibres chrysotile, avec un scénario d'exposition continue à l'amiante (40 heures/semaine et 48 semaines/an soit 1 920 heures par an) de l'âge de 20 à 65 ans.

Son application a conduit à un excès de risque de mortalité par mésothéliome ou par cancer du poumon rapporté à la population des travailleurs français de :

- 10^{-4} pour une concentration d'exposition de 3 fibres par litre (indiquant une probabilité de 1 décès additionnel par cancer du poumon ou de mésothéliome pour 10 000 personnes exposées à ce niveau de concentration) ;
- 10^{-5} pour une concentration d'exposition de 0,3 fibre par litre (indiquant une probabilité de 1 décès additionnel par cancer du poumon ou de mésothéliome pour 100 000 personnes exposées à ce niveau de concentration) ;
- 10^{-6} pour une concentration d'exposition de 0,03 fibre par litre (indiquant une probabilité de 1 décès additionnel par cancer du poumon ou de mésothéliome pour 1 000 000 personnes exposées à ce niveau de concentration).

Ces valeurs s'appliquent à l'ensemble des espèces d'amiante (chrysotile et amphiboles) de plus de 5 μm de longueur.

L'Anses avait souligné que la VLEP sur 8h la plus basse actuellement retenue par la réglementation de nombreux pays Européens était de 10 F/L (0,01 F/mL). L'Anses avait considéré que cette valeur pouvait constituer pour la France une étape pertinente dans le progrès vers la réduction du risque d'exposition à l'amiante. Cependant, pour ce puissant cancérigène sans seuil, l'Anses avait recommandé de retenir une valeur cible de 0,03 F/L qui correspond à un niveau de risque de 10^{-6} selon le modèle retenu. En ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesure des expositions, l'Anses avait recommandé d'adapter la méthode META (directe ou indirecte) pour une application en milieu professionnel. Par ailleurs,

au vu des techniques de mesurage existantes et de la présence systématique de fibres d'amiante de longueur supérieure à 5 µm lors de toute activité professionnelle liée à l'amiante au poste de travail, il avait été proposé de ne pas comptabiliser des fibres courtes d'amiante dans les mesures d'exposition en milieu de travail.

Trois autres expertises d'agences internationales ayant conduit à la proposition de valeurs limites pour l'amiante, le chrysotile et les amphiboles de Libby ont été publiées depuis les expertises Anses de 2009. Ces valeurs limites ont été construites à partir d'études épidémiologiques s'appuyant sur des mesures en MOCP (ou converties en MOCP), ne prenant pas en compte les fibres de longueur inférieure à 5 µm :

- En 2014, l'US EPA a classé les amphiboles de Libby comme substance cancérigène pour l'Homme. Un excès de risque unitaire (ERU)³³ de 0,17 (f/cm³)⁻¹ pour le cancer du poumon et le mésothéliome combinés a été proposé suite à cette évaluation à partir d'une étude de cohorte³⁴ ;
- En 2020, l'US EPA a publié la première partie de son ERS liée au chrysotile. Un ERU spécifique au chrysotile pour le cancer du poumon et le mésothéliome combinés a été calculé pour les besoins de cette ERS à partir de 5 études de cohortes (ERU = 0,16 (f/cm³)⁻¹ ;
- En 2021, le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA a proposé une VLEP (Occupational Exposure Limit – OEL) s'appliquant à tous les types d'amiante. Cette valeur a été établie pour le cancer du poumon et le mésothéliome combinés (cf. tableau 16).

Tableau 16 : Relation dose-réponse pour l'établissement de l'OEL de l'ECHA (exposition vie entière, 8h/j, 5j/semaine)

Concentration en amiante dans l'air (MOCP)		Excès de risque (cas pour 100 000 personnes exposées)
Fibres/cm ³	Fibres/m ³	
0,001	1 000	1,2
0,002	2 000	2,5
0,005	5 000	6,2
0,01	10 000	12
0,02	20 000	25
0,05	50 000	62
0,1	100 000	125

A noter que le Parlement européen a adopté le 20 octobre 2021³⁵ une résolution invitant la Commission à actualiser les limites d'exposition professionnelles pour les fibres d'amiante de longueur supérieure à 5 µm qui « *devraient être fixées à 0,001 fibre/cm³ (1 000 fibres/m³), en tenant compte des recommandations des différentes parties prenantes et après consultation du Comité consultatif pour la sécurité et la santé sur le lieu de travail* », en soulignant « *la*

³³ Probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu développe un effet associé à une exposition pendant sa vie entière à une unité de dose (ou de concentration) d'un agent dangereux.

³⁴ <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=292394>

³⁵ [Textes adoptés - Protection des travailleurs contre l'amiante - Mercredi 20 octobre 2021 \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/?uri=CELEX:62021R1000)

nécessité de prévoir une période de transition suffisante pour la mise en œuvre d'une nouvelle méthodologie et de nouvelles limites d'exposition ».

Ces nouvelles évaluations, basées sur des mesures en MOCP ne prenant pas en compte les FCA/PMAi courtes, n'apportent donc pas d'éléments supplémentaires par rapport aux modèles discutés lors de l'expertise Anses de 2009 pour évaluer les risques sanitaires liés à l'exposition aux FCA/PMAi courtes.

8.3 Nouvelles données chez l'animal et chez l'Homme

Les nouvelles données disponibles chez l'animal apportent très peu d'éléments sur la toxicité des FCA/PMAi courtes. De façon similaire à l'expertise de 2009, ces données ne permettent pas d'envisager la construction d'une relation dose-réponse pour les FCA/PMAi courtes.

De nouvelles études épidémiologiques rapportent des effets sur la santé dans des populations exposées majoritairement aux FCA/PMAi courtes (travailleurs des mines de taconite ou de crocidolite et travailleurs des usines de textiles-amiante). Cependant, ces données ne permettent pas d'exclure totalement le rôle concomitant des fibres d'amiante et PMAi de longueur supérieure à 5 µm dans les excès de cancers rapportés. La forte corrélation entre les différentes classes dimensionnelles des fibres rend difficile l'estimation d'un effet propre des FCA/PMAi courtes, même avec des modèles statistiques sophistiqués (modèles bayésiens hiérarchiques).

En conclusion, il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de conduire une ERS pour les FCA/PMAi courtes.

9 Discussion et conclusion

Ce rapport présente une synthèse des nouvelles données relatives à l'exposition et aux effets sanitaires des FCA et des PMAi courtes publiées depuis l'expertise Anses de 2009.

- **Nouvelles données relatives à la métrologie et aux expositions aux FCA/PMAi courtes**

En environnement extérieur, le fond de pollution en amiante de l'agglomération parisienne a diminué au cours du temps. En 2012, les concentrations maximales ne dépassaient pas 0,17 F/L, quelle que soit la longueur des fibres contre 2,98 F/L dans les années 1990, et 55% des fibres détectées étaient des FCA/PMAi courtes contre environ 88% dans les années 1990.

En milieu professionnel et en air intérieur, il n'existe pas de protocole harmonisé de comptage des FCA/PMAi courtes, et les travaux expertisés précisent rarement les critères de comptage appliqués. Or, en fonction de la méthode, le comptage des FCA/PMAi courtes peut conduire à une sous-estimation des fibres/PMAi longues. Un comptage différencié des deux populations de fibres avec des critères d'arrêt de comptage bien définis s'avère indispensable.

Par ailleurs, la présence d'amas de fibres a été mise en évidence dans certains échantillons d'air sans qu'il soit possible de savoir si ces amas sont présents dans l'aérosol prélevé ou s'ils sont engendrés par le mode de préparation des filtres de prélèvements d'air (« méthode indirecte » en vue d'une analyse META). La présence de tels amas peut conduire à un résultat de comptage des FCA/PMAi courtes sous-estimé.

En milieu professionnel, les nouvelles données confirment une exposition majoritaire aux FCA/PMAi courtes, ainsi que des concentrations en FCA/PMAi courtes pouvant être très élevées.

Ainsi, en France, concernant les activités de retrait d'amiante, sur 29 types de chantiers investigués et 265 mesures réalisées, la proportion de FCA est de 68% en moyenne et la médiane des concentrations en FCA est de 356 FCA/L, toute typologie de chantiers confondue. Les médianes varient de 2 à 87 916 FCA/L selon les couples matériau/technique. Des concentrations en FCA supérieures à 250 000 FCA/L ont été mesurées. Les concentrations médianes en FCA les plus élevées concernent les opérations sur des plâtres amiantés (« rectifications-ponçage » et « burinage-piquage »). Les données montrent également la présence de FCA à l'intérieur d'appareils de protection respiratoire (APR) à des concentrations pouvant être supérieures à 2 500 FCA/L lors de certaines opérations de retrait d'amiante.

En air intérieur, la présence de FCA a été identifiée dans près de la moitié des environnements investigués (138 prélèvements - 48 bâtiments avec présence de dalles de sol vinyle-amiante dans 97% des cas). Dans 1/3 des situations, des concentrations en FCA ont été mesurées sans détecter de fibres longues. Les concentrations en FCA mesurées étaient variables, allant de quelques fibres par litre à plusieurs centaines de fibres par litre. Aucune relation claire entre les concentrations en FCA et les facteurs environnementaux étudiés, comme l'état de dégradation, leurs nature et étendue, la fréquentation du local et les sollicitations des matériaux n'a pu être établie.

- **Nouvelles données sanitaires relatives aux FCA/PMAi courtes et évaluation des risques sanitaires liés aux FCA/PMAi courtes**

Chez l'Homme, la mise à jour des données a permis d'identifier quelques données supplémentaires qui vont dans le sens d'un effet sanitaire des FCA/PMAi courtes, avec toutefois des difficultés d'interprétation. Ainsi, les études qui semblent les plus adaptées pour estimer l'effet des FCA/PMAi courtes en tenant compte des effets des fibres et PMAi longues sont celles ayant recours à des modèles statistiques sophistiqués. Ces études montrent que l'on observe une augmentation du risque de cancer du poumon pour les fibres courtes, particulièrement pour les fibres fines et courtes ($D < 0,25 \mu\text{m}$ et $L \leq 1,5 \mu\text{m}$ ou $L 1,5-5 \mu\text{m}$). Cependant, la forte corrélation entre les différentes classes dimensionnelles des fibres ne permet pas d'exclure complètement le rôle concomitant de l'exposition à des fibres longues dans l'excès de cancer rapporté dans ces études.

De même, les données de biométrie, bien qu'elles confirment la part importante représentée par les FCA/PMAi courtes dans des échantillons pulmonaires de travailleurs, par rapport à l'ensemble des fibres/PMAi identifiées, n'apportent pas d'éléments sur la pathogénicité des FCA/PMAi courtes.

Chez l'animal, les nouvelles données sont trop peu nombreuses pour permettre une conclusion solide sur la toxicité intrinsèque des FCA/PMAi courtes. Les quelques études disponibles montrent que les échantillons les plus actifs sont ceux contenant le moins de FCA/PMAi courtes, ce qui va dans le sens des hypothèses formulées jusqu'ici sur la toxicité relative des fibres, selon leurs dimensions.

Des effets modérés d'échantillons constitués de plus de 97% de FCA/PMAi courtes par rapport aux PMAi totales (ferroactinolite et trémolite) sur certains marqueurs de l'inflammation à court terme et d'atteinte du métabolisme sont rapportés dans ces études. Ces résultats sont difficilement interprétables car les échantillons comportent un grand nombre de particules non fibreuses (de l'ordre de 70%). Cette quantité importante de particules non fibreuses instillées peut conduire aux effets biologiques observés.

Par ailleurs, dans ces études, le procédé de génération des FCA/PMAi courtes, à partir d'un échantillon multidimensionnel peut modifier la surface des fibres, ce qui peut avoir une incidence sur les effets biologiques et sur les différences de toxicité observées entre les FCA/PMAi courtes et les fibres/PMAi longues. Les études de biométrie chez l'animal ne permettent pas d'individualiser les effets des FCA/PMAi courtes, mais elles montrent que celles-ci sont présentes pendant la durée d'observation post-exposition.

Ainsi, la conduite d'une évaluation des risques sanitaires (ERS) pour les FCA/PMAi courtes n'est pas réalisable. En effet, comme en 2009, les excès de risques unitaires proposés par les différentes agences sont calculés uniquement pour les fibres/PMAi longues. De façon similaire à l'expertise de 2009, les nouvelles données chez l'animal et chez l'Homme ne permettent pas d'envisager la construction d'une relation dose-réponse pour les FCA/PMAi courtes.

10 Recommandations

A. En matière d'évaluation et de prévention des risques liés aux FCA/PMAi courtes :

Le groupe de travail rappelle certaines des recommandations établies lors de la première expertise de 2009 concernant la gestion des risques sanitaires liés à l'amiante.

Pour l'environnement général, il avait été recommandé d'appliquer le principe de précaution et de réaliser les mesurages en incluant systématiquement toute la distribution granulométrique des fibres d'amiante ($L > 0,5\mu\text{m}$; $D < 3\mu\text{m}$; $L/D > 3$).

Pour l'environnement général intérieur, il avait été recommandé que les résultats soient exprimés en distinguant les fibres de longueur inférieure ou égale à $5\mu\text{m}$ de celles supérieures à $5\mu\text{m}$, et de proposer deux valeurs de gestion distinctes. Du fait des incertitudes sur la toxicité des FCA, tout dépassement des valeurs de gestion devait être clairement défini comme une indication concernant la dégradation de matériaux ou produits contenant de l'amiante (MPCA) environnant et en aucun cas comme une valeur sanitaire. Cette valeur n'a pour objet que de témoigner d'une pollution et de la nécessité d'intervenir pour anticiper un éventuel risque sanitaire.

Au vu des nouvelles données disponibles, le groupe de travail recommande de plus :

- De mesurer les FCA/PMAi courtes dans les environnements professionnels dans le but de documenter une base de données pour les différents processus. Cette base de données pourra notamment servir à contribuer à l'établissement d'un seuil de gestion³⁶ pour les FCA/PMAi courtes.
- Dans l'attente, il est recommandé de maintenir les niveaux d'exposition les plus bas possibles avec les protections collectives et individuelles les plus adaptées.

Du fait de la présence de FCA/PMAi courtes dans les appareils de protection respiratoire lors d'interventions sur des MPCA, le groupe de travail recommande :

- Que soient redéfinis les niveaux d'empoussièrtements de référence³⁷ applicables aux travaux exposant à l'amiante ;
- De poursuivre l'étude de l'efficacité des appareils de protection respiratoire vis-à-vis des FCA/PMAi courtes.

B. En matière de métrologie des FCA/PMAi courtes, le groupe de travail recommande :

- D'harmoniser les protocoles pour le comptage des FCA/PMAi courtes :
 - En procédant à un comptage différencié des FCA/PMAi courtes et des fibres/PMAi longues ;

³⁶ En l'absence d'une évaluation des risques sanitaires, ce type de valeur peut être utilisée pour aider à la gestion et à l'interprétation des résultats de mesure.

³⁷ Les niveaux d'empoussièrtement sur les chantiers de niveau 3 sont compris entre 6000 et 25000 F/L (fibres OMS + FFA) ; les niveaux d'empoussièrtement sur les chantiers de niveau 2 sont compris entre 100 et 6000 F/L (fibres OMS + FFA) ; les niveaux d'empoussièrtement sur les chantiers de niveau 1 sont compris entre 0 et 100 F/L (fibres OMS + FFA)

- En appliquant les modalités de comptage suivantes pour les FCA/PMAi courtes :
 - 1) Le comptage est réalisé sur au moins 2 grilles de microscopie électronique et sur au moins 2 ouvertures de grilles par grille, soit au moins 4 ouvertures de grille ;
 - 2) Les critères d'arrêt de comptage sont :
 - a) avoir compté au moins 100 FCA/PMAi courtesou
 - b) avoir observé un nombre d'ouvertures minimum correspondant à la sensibilité analytique visée. Celle-ci est de 0,3 FCA/PMAi courte par litre pour les prélèvements en air ambiant et de 1 FCA/PMAi courte par litre pour les mesures individuelles en hygiène du travail.³⁸

Le comptage des fibres longues doit être poursuivi même si le critère d'arrêt de 100 fibres courtes est atteint, ceci afin de ne pas sous-estimer le nombre de fibres longues. Le comptage des fibres longues est poursuivi jusqu'à atteindre la sensibilité analytique visée ou le nombre de 100 structures fibreuses.

- D'investiguer la formation des amas de FCA/PMAi courtes afin de déterminer s'ils sont liés à la nature du matériau, au type de technique appliquée au matériau ou à son usure, et/ou s'ils sont attribuables aux modalités de préparation des échantillons. Pour cela, le groupe de travail recommande :
 - De documenter systématiquement la présence d'amas/agglomérats en classant les structures fibreuses tel que mentionné dans l'annexe J de la norme NF X 43-050 (2021) ;
 - D'effectuer des prélèvements en parallèle et de les comparer en préparant les filtres selon la méthode directe (ISO 10312:2019) et selon la méthode indirecte (NF X 43-050). A noter qu'une telle étude n'est possible que pour des empoussièrlements faibles ;
 - De mener une réflexion sur la méthode adéquate pour exprimer de manière représentative de l'exposition réelle la concentration en FCA/PMAi courtes et/ou sur la meilleure métrique à utiliser pour tenir compte de la présence d'amas lors du comptage (nombre de fibres, nombre d'amas, surface des amas...).

C. En matière de veille scientifique et de recherche, le groupe de travail recommande :

- De poursuivre la surveillance épidémiologique, et plus spécifiquement celle du mésothéliome, en focalisant les efforts sur des populations majoritairement exposées aux FCA/PMAi courtes ;
- Que les résultats des études épidémiologiques soient exprimés de façon à permettre les analyses par classes granulométriques ;
- De conduire de nouvelles études de toxicologie *in vivo* dans des conditions qui permettent d'identifier les effets spécifiques des FCA/PMAi courtes en déterminant le

³⁸ Dans la mesure où il n'existe pas de valeur seuil pour les FCA/PMAi courtes, la sensibilité analytique pour les FCA/PMAi courtes est prise par défaut identique à la SA pour les fibres longues. Ceci permet de comparer les données acquises sur les différentes populations de fibres.

poids de chacun des paramètres (forme, propriétés de surface, dimensions, nombre...) dans la réponse biologique observée.

- De développer des modèles alternatifs *in vitro* permettant d'investiguer le rôle des dimensions des PMAi dans la pathogénicité, à l'instar des modèles développés avec les nanoparticules.

Date de validation du rapport : 16 mai 2022

11 Bibliographie

11.1 Publications

Adib G, Labrèche F, De Guire L, Dion C, Dufresne A. 2013. Short, fine and WHO asbestos fibers in the lungs of Quebec Workers with an asbestos-related disease. *Am. J. Ind. Med.* 56: 1001-1014.

Aierken D, Okazaki Y, Chew SH, Sakai A, Wang Y, Nagai H, Misawa N, Kohyama N, Toyokuni S. 2014. Rat model demonstrates a high risk of tremolite but a low risk of anthophyllite for mesothelial carcinogenesis. *Nagoya J. Med. Sci.* 76, 149-160.

Allen, E. M., B. H. Alexander, R. F. MacLehose, H. H. Nelson, G. Ramachandran et J. H. Mandel. 2015b. Cancer incidence among Minnesota taconite mining industry workers. *Ann Epidemiol* 25 (11): 811-5.

Allen, E. M., B. H. Alexander, R. F. MacLehose, H. H. Nelson, A. D. Ryan, G. Ramachandran et J. H. Mandel. 2015a. Occupational exposures and lung cancer risk among Minnesota taconite mining workers. *Occup Environ Med* 72 (9): 633-9.

Allen, E. M., B. H. Alexander, R. F. MacLehose, G. Ramachandran et J. H. Mandel. 2014. Mortality experience among Minnesota taconite mining industry workers. *Occup Environ Med* 71 (11): 744-9.

Anses. 2009a. 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. 394 p. Maisons-Alfort, France.

Anses. 2009b. Valeurs limites d'exposition 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 d'amiante. Rapport d'expertise collective. 97 pp. Maisons-Alfort, France.

Anses. 2015. Effets sanitaires et identification des fragments de clivage d'amphiboles issus des matériaux de carrière. Rapport d'expertise collective. 218 p. Maisons-Alfort, France.

Anses. 2017. Particules minérales allongées. Identification des sources d'émission et proposition de protocoles de caractérisation et de mesures. 164 p. Maisons-Alfort, France.

Anses. 2021. Caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante. Etat des lieux des connaissances actuelles. 362 p. Maisons-Alfort, France.

Anses – BRGM – INRS - LAFP. 2018. Analyse des émissions en particules minérales allongées (PMA) et en silice cristalline générées lors de tests d'usure soumis à des matériaux naturels en laboratoire. Convention de Recherche et Développement Anses n°2016-CRD-11. 237 pp.

Barbieri PG, Mirabelli D, Somigliana A, Cavone D. 2012. Asbestos Fibre Burden in the Lungs of Patients with Mesothelioma Who Lived Near Asbestos-Cement Factories. *Ann. Occup. Hyg.* 56: 660-670.

Barlow CA, Grespin M, Best EA. 2017. Asbestos fiber length and its relation to disease risk. *Inhalation Toxicology.* 29: 12-14.

Bernstein DM, Donaldson K, Decker U, Gaering S, Kunzendorf P, Chevalier J, Holm SE. 2008. A Biopersistence Study following Exposure to Chrysotile Asbestos Alone or in Combination with Fine Particles. *Inhalation Toxicology.* 20:11: 1009-1028.

Bernstein DM, Rogers RA, Sepulveda R, Donaldson K, Schuler D, Gaering S, Kunzendorf P, Chevalier J, Holm SE. 2011. Quantification of the pathological response and fate in the lung and pleura of chrysotile in combination with fine particles compared to amosite-asbestos following short-term inhalation exposure. *Inhalation Toxicology*. 23:7 : 372-391.

Bernstein DM, Rogers R, Sepulveda R, Kunzendorf P, Bellman B, Ernst H, Phillips JI. 2014. Evaluation of the deposition, translocation and pathological response of brake dust with and without added chrysotile in comparison to crocidolite asbestos following short-term inhalation: Interim results. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 276: 28 – 46.

Bernstein DM, Rogers R, Sepulveda R, Kunzendorf P, Bellman B, Ernst H, Creutzenberg O, Phillips JI. 2015. Evaluation of the fate and pathological response in the lung and pleura of brake dust alone and in combination with added chrysotile compared to crocidolite asbestos following short-term inhalation exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 283: 20-34.

Bernstein DM, Toth B, Rogers RA, Sepulveda R, Kunzendorf P, Phillips JI, Ernst H. 2018. Evaluation of the dose-response and fate in the lung and pleura of chrysotile containing brake dust compared to chrysotile or crocidolite asbestos in a 28- day quantitative inhalation toxicology study. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 351: 74-92.

Bernstein DM, Toth B, Rogers RA, Kling DE, Kunzendorf P, Phillips JI, Ernst H. 2020a. Evaluation of the exposure, dose-response and fate in the lung and pleura of chrysotile-containing brake dust compared to TiO₂, chrysotile, crocidolite or amosite asbestos in a 90-day quantitative inhalation toxicology study - Interim results Part 1: Experimental design, aerosol exposure, lung burdens and BAL. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 387: 114856.

Bernstein DM, Toth B, Rogers RA, Kling DE, Kunzendorf P, Phillips JI, Ernst H. 2020b. Evaluation of the dose-response and fate in the lung and pleura of chrysotile containing brake dust compared to TiO₂, chrysotile, crocidolite or amosite asbestos in a 90-day quantitative inhalation toxicology study – Interim results Part 2: Histopathological examination, Confocal microscopy and collagen quantification of the lung and pleural cavity. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 387: 114847.

Bernstein DM, Toth B, Rogers RA, Kunzendorf P, Phillips JI, Schaudien D. 2021. Final results from a 90-day quantitative inhalation toxicology study evaluating the dose-response and fate in the lung and pleura of chrysotile-containing brake dust compared to TiO₂, chrysotile, crocidolite or amosite asbestos: Histopathological examination, confocal microscopy and collagen quantification of the lung and pleural cavity. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 424:115598.

Blake DJ, Bolin CM, Cox DP, Cardozo-Pelaez F, Pfau JC. 2007. Internalization of Libby amphibole asbestos and induction of oxidative stress in murine macrophages. *Toxicol. Sci*. 99, 1277-1288.

Blake DJ, Wetzel SA, Pfau JC. 2008. Autoantibodies from mice exposed to Libby amphibole asbestos bind SSA/Ro52-enriched apoptotic blebs of murine macrophages. *Toxicology* 246, 172- 179.

Blake B, Dodson RF, Bruce JR, Poye LW, Henschke C, Loewen G. 2017. A clinical assessment and lung tissue burden from an individual who worked as a Libby vermiculite miner. *Inhalation toxicology*. 29(9): 404-413.

Boulanger G, Andujar P, Paireon JC, Billon-Galland MA, Dion C, Dumortier P, Brochard P, Sobaszek A, Bartsch P, Paris C, Jaurand MC. 2014. Quantification of short and long asbestos fibers to assess asbestos exposure: a review of fiber size toxicity. *Environmental health: a global access science source*, 13, pp.59.

- Chatfield EJ. 2018. Measurement of elongate mineral particles: What we should measure and how do we do it? *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 361: 36-46.
- Cook PM, Swintek J, Dawson TD, Chapman D, Etterson MA, Hoff D. 2016. Quantitative structure–mesothelioma potency model optimization for complex mixtures of elongated particles in rat pleura: A retrospective study. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 19(5-6) : 266-288.
- Courtice MN, Berman DW, Yano E, Kohyama N, Wang X. 2016. Size- and type-specific exposure assessment of an asbestos products factory in China. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 63 – 69.
- CSTB. 2013. Fibres courtes d’amiante : étude exploratoire dans différents lieux de vie. Convention de Recherche et Développement Anses n°2011-CRD-05. 43 pp.
- Corn M, Crump K, Farrar DB, 1991. Airborne Concentrations of Asbestos in 71 School Buildings. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 13: 99-114.
- Crump KS, Farrar DB. 1989. Statistical Analysis of Data on Airborne Asbestos Levels Collected in an EPA Survey of Public Buildings. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*; 10 : 51-62.
- Cyphert JM, Padilla-Carlin DJ, Schladweiler MC, Shannahan JH, Nyska A, Kodavanti UP, Gavett SH. 2012a. Long-term response of rats to single intratracheal exposure of Libby amphibole or amosite. *J.Toxicol.Environ.Health A* 75, 183-200.
- Cyphert JM, Nyska A, Mahoney RK, Schladweiler MC, Kodavanti UP, Gavett, SH. 2012b. Sumas Mountain chrysotile induces greater lung fibrosis in Fischer344 rats than Libby amphibole, El Dorado tremolite, and Ontario ferroactinolite. *Toxicol.Sci.*130, 405-415.
- Cyphert JM, Carlin DJ, Nyska A, Schladweiler MC, Ledbetter AD, Shannahan JH, Kodavanti UP, Gavett SH. 2015. Comparative long-term toxicity of Libby amphibole and amosite asbestos in rats after single or multiple intratracheal exposures. *J.Toxicol.Environ.Health A* 78, 151-165.
- Cyphert JM, MCGee MA, Nyska A, Schladweiler MC, Kodavanti UP, Gavett SH. 2016. Long-term toxicity of naturally occurring asbestos in male Fischer 344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 79(2): 49-60.
- Dell LD, Gallagher AE, Yost LJ, Mundt KA. 2021. Integration of Evidence on Community Cancer Risks from Elongate Mineral Particles in Silver Bay, Minnesota. *Risk Analysis*, Vol. 0, No. 0, 2021.
- Dement JM, Kuempel ED, Zumwalde RD, Smith RJ, Stayner LT, Loomis D. 2008. Development of a fibre size-specific job-exposure matrix for airborne asbestos fibres. *Occup Environ. Med.* 65: 605–612.
- DGS-LAFP-CRAMIF-INRS-CTIP. 2019. Etude des exposition professionnelles et environnementales aux fibres d’amiante lors de la mise en œuvre de processus d’entretien de dalles de sol en vinyle amiante. Rapport d’étude 2016/A/25. 133 pp.
- Dodson RF, Mark EJ, Poye LW. 2014. Biodurability/Retention of Libby Amphiboles in a Case of Mesothelioma. *Ultrastructural Pathology*. 38(1): 45–51.
- Dodson RF, Poye LW. 2020. Tissue burden evaluation of elongated mineral particles in two individuals with mesothelioma and whose work history included manufacturing tile. *Ultrastructural Pathology*. DOI: 10.1080/01913123.2019.1709935.

- Duncan K, Ghio A, Dailey L, Bern A, Gibbs-Flournoy E, Padilla-Carlin D, Roggli V, Devlin R. 2010. Effect of size fractionation on the toxicity of amosite and Libby amphibole asbestos. *Toxicol.Sci.* 118, 420-434.
- Duncan KE, Cook PM, Gavett SH, Dailey LA, Mahoney RK, Ghio AJ, Roggli VL, Devlin RB. 2014. In vitro determinants of asbestos fiber toxicity: effect on the relative toxicity of Libby amphibole in primary human airway epithelial cells. Part. *Fibre Toxicol.* 11, 1-14.
- ECHA. 2021. Committee for risk assessment (RAC). Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for asbestos. 16 p.
- Egilman D, Tran T. 2016. A commentary on Roggli's « The so-called short-fiber controversy ». *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 22 : 181-186.
- Egilman D, Steffen JE, Tran T, Clancy K, Rigler M, Longo W. 2018. Health effects of censored elongated mineral particles ; a critical review. *Detection limits in air quality and environmental measurements*, 192-239.
- Germine M, Puffer JH. 2015. Analytical Transmission Electron Microscopy of Amphibole Fibers From the Lungs of Quebec Miners. *Archives of Environmental & Occupational Health*. 70: 323 – 331.
- Graham UM, Oberdörster G, case B, Dozier A. 2018. A case study of the translocation, bioprocessing and tissue interactions of EMP following inhalation exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 361: 81-88.
- Guillemin MP, Madelaine P, Litzistorf G, Buffat P, Iselin F. (1989). Asbestos in Buildings – The Difficulties of a Reliable Exposure Assessment. *Aerosol Sci Technol.* 11 : 221-243.
- Hamra, G. B., D. Loomis et J. Dement. 2014. Examining the association of lung cancer and highly correlated fibre size-specific asbestos exposures with a hierarchical Bayesian model. *Occup Environ Med* 71 (5): 353-7.
- Hamra, G. B., D. B. Richardson, J. Dement et D. Loomis. 2017. Lung Cancer Risk Associated with Regulated and Unregulated Chrysotile Asbestos Fibers. *Epidemiology* 28 (2): 275-280.
- Hart JF, Spear TM, Ward TJ, Baldwin CE, Salo MN, Elashheb MI. 2009. An Evaluation of Potential Occupational Exposure to Asbestiform Amphiboles near a Former Vermiculite Mine. *Journal of Environmental and Public Health*. 10 p.
- Hillegass JM, Shukla A, MacPherson MB, Lathrop SA, Alexeeva V, Perkins TN, van der Vliet A, Vacek PM, Gunter ME, Mossman BT. 2010. Mechanisms of oxidative stress and alterations in gene expression by Libby six-mix in human mesothelial cells. Part. *Fibre Toxicol.* 11, 7-26.
- Hwang J, Ramachandran G, raynor PC, Alexander BH, Mandel JH. 2014. The relationship between various exposure metrics for elongate mineral particles (EMP) in the taconite mining and processing industry. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 11(9): 613-624.
- INRS. 2011. Campagne de mesures d'exposition aux fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission analytique (META) - rapport final.
- INRS. 2022. Synthèse des données de mesurage en fibres courtes d'amiante obtenues dans le cadre de la campagne INRS pour la détermination des facteurs de protection assignés des appareils de protection respiratoire utilisés en chantier de désamiantage. Note scientifique et technique – NS376 (à paraître).
- INSPQ. 2011. Biométrie des fibres dans les tissus pulmonaires de travailleurs québécois atteints d'une maladie professionnelle liée à l'amiante entre 1988 et 2008. Rapport de CRD 2008-CRD-28.

- Inserm. 1999. Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante (expertise collective). Rapport établi à la demande de la Direction Générale de la Santé et de la Direction des Relations du Travail (Ministère de l'Emploi et de la solidarité). 429 pp. Paris, France.
- Khalliulin TO, Kisin ER, Guppi S, Yanamala N, Zhernovkov V, Shvedova AA. 2020. Differential responses of murine alveolar macrophages to elongate mineral particles of asbestiform and non-asbestiform varieties: Cytotoxicity, cytokine secretion and transcriptional changes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 409: 115302.
- Kodavanti UP, Andrews D, Schladweiler MC, Gavett SH, Dodd DE, Cyphert JM. 2014. Early and delayed effects of naturally occurring asbestos on serum biomarkers of inflammation and metabolism. *J. Toxicol. Environ. Health A* 77, 1024-1039
- Kohyama, N. 1989. Airborne asbestos levels in non-occupational environments in Japan. *IARC Sci Publ.* 90: 262-76.
- Korchevskiy, A. A. et A. G. Wylie. 2021. Dimensional determinants for the carcinogenic potency of elongate amphibole particles. *Inhal Toxicol* 33 (6-8): 244-259. <https://doi.org/10.1080/08958378.2021.1971340>.
- Lambert, C. S., B. H. Alexander, G. Ramachandran, R. F. MacLehose, H. H. Nelson, A. D. Ryan et J. H. Mandel. 2016. A case-control study of mesothelioma in Minnesota iron ore (taconite) miners. *Occup Environ Med* 73 (2): 103-9.
- Lee RJ, Van Orden DR, Corn M, Crump KS. 1992. Exposure to Airborne Asbestos in Buildings. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 16: 93-107.
- LEPI. 2012. Réévaluation du fond général de pollution par les fibres d'amiantes en agglomération parisienne.
- Loomis, D., J. Dement, D. Richardson et S. Wolf. 2010. Asbestos fibre dimensions and lung cancer mortality among workers exposed to chrysotile. *Occup Environ Med* 67 (9): 580-4.
- Loomis, D., J. M. Dement, L. Elliott, D. Richardson, E. D. Kuempel et L. Stayner. 2012. Increased lung cancer mortality among chrysotile asbestos textile workers is more strongly associated with exposure to long thin fibres. *Occup Environ Med* 69 (8): 564-8.
- Mandel, J. H. et N. U. Odo. 2018. Mesothelioma and other lung disease in taconite miners; the uncertain role of non-asbestiform EMP. *Toxicol Appl Pharmacol* 361: 107-112.
- Mandel, J. H., G. Ramachandran et B. H. Alexander. 2016. Increased Lung Cancer Mortality in Taconite Mining: The Potential for Disease from Elongate Mineral Particle Exposure. *Chem Res Toxicol* 29 (2): 136-41.
- McDonald, J. C., A. D. McDonald, B. Armstrong et P. Sebastien. 1986. Cohort study of mortality of vermiculite miners exposed to tremolite. *Br J Ind Med* 43 (7): 436-44.
- Menant, M. 2019. Incidence du mésothéliome pleural dans un groupe professionnel ayant une exposition non évidente à l'amiante : application aux agents de service hospitalier. Etude réalisée dans le cadre d'un stage de M1 en Santé Publique, encadrée par Céline Gramond et Sabyne Audignon, équipe EPICENE BPH Inserm U1219 / Université de Bordeaux. Non-publié.
- Militello GM, Gaggero L, La Maestra S. 2021. Asbestiform amphiboles and cleavage fragments analogues: overview of critical dimensions, aspect ratios, exposure and health effects. *Minerals*, 11, 525.
- Mirabelli, D. 2016. Mesothelioma in iron ore (taconite) miners. *Occup Environ Med* 73 (4): 217-8.

- MSHA. 2005. Asbestos exposure limit; proposed rule. Fed Reg. July 29:43950–43989
Date accessed: June 30, 2008.
- NIOSH. 2011. Asbestos fibers and other elongate mineral particles: state of the science and roadmap for research. Current intelligence bulletin 62. 174 pp.
- Oberta AF, Poye L, Compton SP. 2018. Releasability of asbestos fibers from weathered roof cement. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 15(6) : 466-473.
- OMS (Organisation mondiale de la Santé) (1998) Détermination de la concentration des fibres en suspension dans l'air. Méthode recommandée: la microscopie optique en contraste de phase (comptage sur membrane filtrante), 64 pp. Genève, Suisse.
- Pacella AGB, Andreozzi GB, Fournier J, Stievano L, Giantomassi F, Lucarini G, Rippo MR, Pugnaroni A. 2012. Iron topochemistry and surface reactivity of amphibole asbestos: relations with in vitro toxicity. *Anal. Bioanal. Chem.* 402, 871-881.
- Padilla-Carlin DJ, Schladweiler MCJ, Shannahan JH, Kodavanti UP, Nyska A, Burgoon LD, Gavett SH. 2011. Pulmonary inflammatory and fibrotic responses in Fischer 344 rats after intratracheal instillation exposure to Libby amphibole. *J. Toxicol. Environ. Health A* 74, 1111-1132.
- Perlman, D., J. H. Mandel, N. Odo, A. Ryan, C. Lambert, R. F. MacLehose, G. Ramachandran et B. H. Alexander. 2018. Pleural abnormalities and exposure to elongate mineral particles in Minnesota iron ore (taconite) workers. *Am J Ind Med* 61 (5): 391-399.
- Pietruska JR, Johnston T, Zhitkovich A, Kane AB. 2010. XRCC1 deficiency sensitizes human lung epithelial cells to genotoxicity by crocidolite asbestos and Libby amphibole. *Environ. Health Perspect.* 118, 1707-1713.
- Putnam EA, Smartt A, Groves A, Schwanke C, Brezinski M, Pershouse MA. 2008. Gene expression changes after exposure to six-mix in a mouse model. *J. Immunotoxicol.* 5, 139-144.
- Reid, A., J. Heyworth, N. H. de Klerk et B. Musk. 2008. Cancer incidence among women and girls environmentally and occupationally exposed to blue asbestos at Wittenoom, Western Australia. *Int J Cancer* 122 (10): 2337-44.
- Reid, A., E. Merler, S. Peters, N. Jayasinghe, V. Bressan, P. Franklin, F. Brims, N. H. de Klerk et A. W. Musk. 2018. Migration and work in postwar Australia: mortality profile comparisons between Australian and Italian workers exposed to blue asbestos at Wittenoom. *Occup Environ Med* 75 (1): 29-36.
- Reynolds SJ, Kreiger RA, Bohn JA, Fish D, Marxhausen T, McJilton C. 1994. Factors Affecting Airborne Concentrations of Asbestos in a Commercial Building. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 55(9): 823-828.
- Roggli VL. 2015. The so-called short-fiber controversy. Literature review and critical analysis. *Arch; Pathol. Lab. Med.* 139: 1052-1057.
- Salazar KD, Copeland CB, Luebke RW. 2012. Effects of Libby amphibole asbestos exposure on two models of arthritis in the Lewis rat. *J. Toxicol. Environ. Health A* 75, 351-365.
- Salazar KD, Copeland CB, Wood CE, Schmid JE, Luebke RW. 2013. Evaluation of anti-nuclear antibodies and kidney pathology in Lewis rats following exposure to Libby amphibole asbestos. *J. Immunotoxicol.* 10, 329-333.

- Shannahan JH, Schladweiler M, Padilla-Carlin D, Nyska A, Richards J, Ghio A, Gavett S, Kodavanti U. 2011a. The role of cardiovascular disease-associated iron overload in Libby amphibole-induced acute pulmonary injury and inflammation. *Inhal. Toxicol.* 23, 129-141.
- Shannahan JH, Ghio AJ, Schladweiler MC, McGee JK, Richards JH, Gavett SH, Kodavanti UP. 2011b. The role of iron in Libby amphibole-induced acute lung injury and inflammation. *Inhal. Toxicol.* 23, 313-323.
- Shannahan JH, Alzate O, Winnik WM, Andrews D, Schladweiler MC, Ghio AJ, Gavett SH, Kodavanti UP. 2012a. Acute phase response, inflammation and metabolic syndrome biomarkers of Libby asbestos exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 260, 105-114.
- Shannahan JH, Ghio AJ, Schladweiler MC, Richards JH, Andrews D, Gavett SH, Kodavanti UP. 2012b. Transcriptional activation of inflammasome components by Libby amphibole and the role of iron. *Inhal. Toxicol.* 24, 60-69.
- Shannahan JH, Nyska A, Cesta M, Schladweiler MC, Vallant BD, Ward WO, Ghio AJ, Gavett SH, Kodavanti UP. 2012c. Subchronic pulmonary pathology, iron overload, and transcriptional activity after libbyamphibole exposure in rat models of cardiovascular disease. *Environ. Health Perspect.* 120, 85-91.
- Shannahan JH, Schladweiler MC, Thomas RF, Ward WO, Ghio AJ, Gavett SH, Kodavanti UP. 2012d. Vascular and thrombogenic effects of pulmonary exposure to Libby amphibole. *J. Toxicol. Environ. Health A* 75, 213-231.
- Shao Y, MacLehose RF, Lin L, Hwang J, Alexander BH, Mandel JH, Ramachandran G. 2020. A Bayesian Approach for Determining the Relationship Between Various Elongate Mineral Particles (EMPs) Definitions. *Annals of Work Exposures and Health.* 64: 993–1006.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. 2017. AMSTAR2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358: j4008.
- Shedd KB. 1985. Fiber dimensions of crocidolites from western Australia, Bolivia, and the Cape and Transcaal provinces of South Africa. Bureau of mines report and investigations (Report of investigations: 8998).
- Smartt AM, Brezinski M, Trapkus M, Gardner D, Putnam EA. 2010. Collagen accumulation over time in the murine lung after exposure to crocidolite asbestos or Libby amphibole. *Environ. Toxicol.* 25, 68-76.
- Srivastava RK, Lohani M, Pant AB, Rahman Q. 2010. Cyto-genotoxicity of amphibole asbestos fibers in cultured human lung epithelial cell line: role of surface iron. *Toxicol. Ind. Health* 26, 575- 582.
- Stettler LE, Sharpnack D, Krieg EF. 2008. Chronic Inhalation of Short Asbestos: Lung Fiber Burdens and Histopathology for Monkeys Maintained for 11.5 Years after Exposure. *Inhalation Toxicology.* 20: 63-73.
- Sturm R. 2010. Theoretical approach to the hit probability of lung-cancer-sensitive epithelial cells by mineral fibers with various aspect ratios. *Thoracic Cancer* ISSN 1759-7706.
- Tomatis M, Turci F, Ceschino R, Riganti C, Gazzano E, Martra G, Ghigo D, Fubini B. 2010. High aspect ratio materials: role of surface chemistry vs. length in the historical “long and short amosite asbestos fibers”. *Inhalation Toxicology.* 22(12): 984–998.
- Turci F, Tomatis M, Compagnoni R, Fubini B. 2009. Role of associated mineral fibres in chrysotile asbestos health effects: the case of balangeroite. *Ann. Occup. Hyg.* 53, 491-497

Turci F, Colonna M, Tomatis M, Mantegna S, Cravotto G, Gulino G, Aldieri A, Ghigo D, Fubini B. 2012. Surface Reactivity and Cell Responses to Chrysotile Asbestos Nanofibers. Chem. Res. Toxicol. 25 : 884–894.

US EPA. 2014. Integrated Risk Information System (IRIS). Chemical Assessment Summary Libby Amphibole asbestos; CASRN Not Applicable. 36 p.

US EPA. 2020. Risk evaluation for asbestos. Part I: Chrysotile asbestos. EPA Document#EPA-740-R1-8012 . 352 p.

11.2 Normes

NF ISO 10312 (mai 2020) Air ambiant - Dosage des fibres d'amiante - Méthode par microscopie électronique à transmission par transfert direct

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise –Prescriptions générales de compétence pour une expertise.

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

NF X 43-050 (juillet 2021) Qualité de l'air –détermination de la concentration / dosage en fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission –Méthode indirecte.

11.3 Législation et réglementation

Arrêté du 19 août 2011 relatif aux modalités de réalisation des mesures d'empoussièrement dans l'air des immeubles bâtis. JORF n°0202 du 1 septembre 2011.

Arrêté du 14 août 2012 relatif aux conditions de mesurage des niveaux d'empoussièrement, aux conditions de contrôle du respect de la valeur limite d'exposition professionnelle aux fibres d'amiante et aux conditions d'accréditation des organismes procédant à ces mesurages. JORF n°0195 du 23 août 2012.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de la demande

2019-SA-0044



COURRIER ARRIVÉ

12 MARS 2019

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ DIRECTION GÉNÉRALE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Sous-direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation

Bureau environnement intérieur,
milieux de travail et accidents de la vie courante

Elodie Damour/ Maria Aqallal

☎ : 01.40.56.54.56 / 01.40.56.66.46

elodie.damour@sante.gouv.fr

maria.aqallal@sante.gouv.fr

N° 55

Paris, le – 6 MARS 2019

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général de l'Agence
nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail**OBJET : Demande de note d'appui scientifique et technique relative aux données sanitaires disponibles sur les fibres courtes d'amiante**

En 2003, de nouvelles données avaient interpellé la communauté scientifique sur la pathogénicité éventuelle liée aux fibres courtes d'amiante (FCA), ce type de fibres n'étant pas pris en compte dans la réglementation liée à l'amiante. Dans ce contexte, l'Anses avait été saisie pour évaluer leur toxicité, déterminer la possibilité de caractériser leur répartition granulométrique et évaluer les risques pour la santé humaine liés à une exposition aux FCA.

L'expertise, rendue en février 2009, n'écarte pas avec certitude l'existence de propriétés cancérogènes des FCA. Les travaux concluent que, pour l'environnement général, les fibres courtes d'amiante pourraient être utilisées dans la réglementation comme indicateur pour témoigner de la dégradation des matériaux ou produits contenant de l'amiante : l'expertise propose un seuil de 50 FCA/L (10 fois la valeur de gestion pour les fibres longues) tout en précisant que cette valeur ne doit pas être considérée comme une valeur sanitaire. Compte-tenu des nombreuses inconnues nécessitant l'acquisition de données complémentaires, l'expertise recommande également de compléter les connaissances par l'évaluation de l'exposition pour l'environnement professionnel, l'environnement général extérieur et le relargage en fibres des matériaux ou produits contenant de l'amiante dans l'environnement général intérieur.

Dans la suite de ces recommandations, la DGS a commandé en 2011 au Laboratoire environnemental de la ville de Paris (LAFP) une étude dont l'objectif est d'évaluer les empoussièrtements en fibres d'amiante générées lors de la mise en œuvre de nettoyage de dalles de sol en vinyle dans un collège et un hôpital. Des niveaux significatifs ayant été relevés sur certains points de mesure, une étude complémentaire a été engagée pour confirmer les résultats dans d'autres locaux. Les concentrations de FCA mesurées dans cette seconde étude sont moins élevées et hétérogènes (entre 1 et 75 FCA/ L) sans qu'aucune corrélation avec les fibres d'amiante de longueur supérieur à 5 µm n'ait pu être établie.

Afin d'accompagner les mesures qui seront engagées à la suite de ces études, nous vous demandons d'évaluer par une analyse bibliométrique de la littérature l'opportunité d'une mise à jour de l'évaluation des risques sanitaires (ERS) au regard des nouvelles données toxicologiques, métrologiques et épidémiologiques qui seraient disponibles.

Je vous remercie de bien vouloir m'indiquer, dans les meilleurs délais, les modalités de réponse à cette demande qui pourrait prendre la forme d'une note d'appui scientifique et technique.

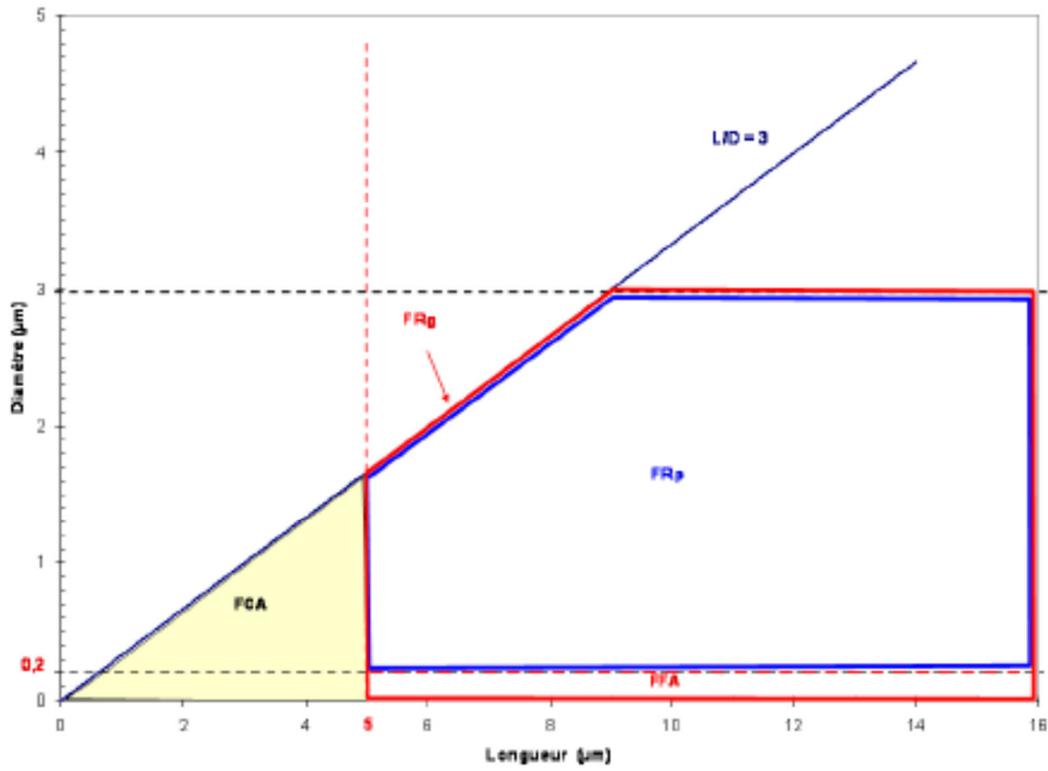
La Directrice Générale Adjointe
de la Santé,

Anne-Claire AMPROU

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Page	Description de la modification

Annexe 3 : Représentation des types de fibres d'amiante selon leurs caractéristiques dimensionnelles (d'après Anses, 2009a).



Annexe 4 : Liste des organismes et laboratoires sollicités dans le cadre de la consultation internationale

Pays	Organismes	Réponses
USA	NIOSH	Oui
	ATSDR	Oui
	US EPA	(Oui)
	Cal EPA	(Oui)
	NIEHS	Oui
	Duke University	Oui
	University North Carolina	(Oui)
	University of Montana	(Oui)
	University of Rochester Medical Center	Non
	Brown University	Non
Canada	IRSST	(Oui)
	INSPQ	Oui
Finlande	FIOH	Non
Royaume-Uni	HSL	Non
	HSE	Non
	IOM	Non
	Cambridge University	Non
Allemagne	IFA	Oui
	BAUA	Non
Italie	INAIL	Non
Italie	University of Modena and Reggio Emilia	Non
Norvège	STAMI	Non
Danemark	NFA	Non
Belgique	Université Libre de Bruxelles	Non
	UC Louvain	(Oui)
France	AFEL	(Oui)

Pays	Organismes	Réponses
	ULSB	(Oui)
	SYRTA	(Oui)

En gras : Organismes/Laboratoires ayant fourni des informations

(Oui) : réponse mais pas d'éléments transmis.

Annexe 5 : Grille d'évaluation des revues systématiques (AMSTAR 2)

AMSTAR 2 ITEMS	Roggli (2015)	Barlow et al. (2017)	Egilman et al. (2018)
1. Les questions de recherche et les critères d'inclusion pour la revue incluaient-ils les composants des PECOTS ?	Non	Non	Non
2. La revue contient-elle une déclaration explicite selon laquelle les méthodes de revue ont été établies avant la conduite de celle-ci et la revue justifie-t-elle tout écart important par rapport au protocole ?	Non	Non	Non
3. Les auteurs de la revue expliquent-ils leur choix des modèles d'études à inclure dans la revue ?	Non	Non	Non
4. Les auteurs de la revue ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive?	Non	Non	Non
5. Les auteurs de la revue ont-ils sélectionné les études en double ?	Non	Non	Non
6. Les auteurs de la revue ont-ils effectué l'extraction des données en double ?	Non	Non	Non
7. Les auteurs de la revue ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?	Non	Non	Non
8. Les auteurs de la revue ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?	Partiellement oui	Partiellement oui	Non
9. Les auteurs de la revue ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais (RdB) dans les études individuelles qui ont été incluses dans la revue ?	Partiellement oui	Non	Non
10. Les auteurs de la revue ont-ils rendu compte des sources de financement des études incluses dans l'examen ?	Non	Non	Non
11. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats ?	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse
12. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils évalué l'impact potentiel du RdB dans les études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'autres synthèses de preuves ?	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse
13. Les auteurs de la revue ont-ils tenu compte du RdB dans les études individuelles lorsqu'ils ont interprété/discuté les résultats de la revue ?	Oui	Non	Non

AMSTAR 2 ITEMS	Roggli (2015)	Barlow et al. (2017)	Egilman et al. (2018)
14. Les auteurs de la revue ont-ils fourni une explication satisfaisante et une discussion sur l'hétérogénéité observée dans les résultats de la revue ?	Oui	Oui	Non
15. S'ils ont effectué une synthèse quantitative, les auteurs de la revue ont-ils mené une enquête adéquate sur le biais de publication (biais des petites études) et discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse
16. Les auteurs de la revue ont-ils signalé des sources potentielles de conflit d'intérêts, y compris le financement qu'ils ont reçu pour la réalisation de la revue ?	Oui	Oui	Non

Annexe 6 : Grille d'analyse des études expologie / métrologie

PRÉSENTATION GÉNÉRALE		
Auteur, date		
Référence complète		
Objectifs de l'étude		
EXPOLOGIE		
Populations étudiées (générale, professionnelle)		
Secteurs / milieux analysés (Sol, Poussières, Air intérieur, air extérieur, mines, carrières, tunnels, etc.)		
Type(s) de fibres / Fragments de clivage / PMA		
Type d'exposition		
Méthode générale d'évaluation des expositions		
Données métrologiques	Protocole(s) de prélèvement	
	Traitement de l'échantillon	
	Technique analytique	
	Critères de comptage	
	Autres considérations analytiques (prise en compte de paramètres autres que L, D, L/D) ?	
	Distinction amphiboles / Fragments de cleavage ?	

	Expression des résultats	
Données temporelles		
Quantification de l'exposition		
Données complémentaires		
COMMENTAIRES SUR LA QUALITÉ DE L'ÉTUDE		
Points forts		
Points faibles		

Annexe 7 : Grille d'analyse des études épidémiologiques

Information sur le lecteur		Relecteur 1 (remplie la grille de lecture)	Relecteur 2 (vérifie analyse du relecteur 1)
	Nom et prénom du relecteur		
	Numéro du relecteur ? (1 ou 2)		
	Date de la lecture (ex : 08/01/2019)		
Financement	Source(s) de financement		
	Conflits d'intérêt rapportés par les auteurs (*biais de reporting)		
Sujets	Population étudiée (nom/description)		
	Dates de l'étude et période d'échantillonnage		
	Géographie (pays, région, état, etc.)		
	Démographie (sexe, race/ethnicité, âge)		
	Nombre de sujets (ciblés, recrutés, n/groupe d'analyse, taux de participation/suivi) (<i>*biais de données manquantes</i>) (indiquer le nombre total de sujets et le nombre de sujets inclus dans l'analyse de mortalité, incidence)		
	Critères d'inclusion/exclusion, stratégie de recrutement (motifs d'inclusion/exclusion, nombre de sujets inclus pour le calcul du nombre de cas et nombre de sujets exclus)		
	Description du groupe de référence (<i>*biais de sélection</i>) (Pour le calcul de SMR/SIR, le groupe de référence est celui utilisé pour le calcul du nombre de cas attendus)		
Méthodes	Design d'étude (ex : cohorte prospective ou rétrospective, cas-témoin nichée, série temporelle, transversale, méta-analyse etc)		
	Durée du suivi (<i>*biais d'information</i>)		
	Durée de l'exposition (court terme, long terme, court et long terme)		
	Catégorie(s) d'effet(s) sanitaire(s) (ex : cancers, pathologies respiratoires, pathologies digestives...) (<i>ajouter d'il s'agit d'études de mortalité ou d'incidence</i>)		
	Voie d'exposition (inhalation, ingestion)?		
	Diagnostic/méthodes de mesure de l'effet sanitaire (données, individuelles, données populationnelles, diagnostic, classification ICD, indicateur utilisé (SMR/SIR) etc.)		
	Facteurs de confusion/modification et prise en compte ou non dans l'analyse (facteurs d'ajustement retenus/manquants : ex tabac (<i>*biais de confusion</i>))		

	Substances (chrysotile, amosite, crocidolite, amiante actinolite, amiante anthophyllite, amiante trémolite, type d'amiante non précisé), autre PMA		
	Evaluation de l'exposition (niveau individuel, semi-individuel, régional, adresse de résidence, personnelle, mesurée, modèle complexe) (<i>*biais d'information</i>)		
	Evaluation de l'exposition - détails méthodologiques (ex : métrologie, limite de détection, modèle, unité en concentration, etc) (<i>*biais d'information</i>)		
	Méthodes statistiques (SMR, SIR, régression de Cox, logistique, linéaire, chemical mass balance, analyse factorielle, principal component analysis, cluster analysis etc.) (<i>*biais d'information</i>)		
Résultats	Niveaux d'exposition (ex : moyenne, médiane, sd, sem, 25th/75th percentile, min/max, etc.), intervalle des niveaux d'exposition, nombre de cas exposés		
	Description des classes granulométriques		
	Analyse épidémiologique en fonction de la classe granulométrique		
	Résultats statistiques pour les effets sanitaires ciblés dans l'expertise (ex : cancers avec association positive/nulle/négative significative/non significative, SMR, risques relatifs, par unité de concentration, par intervalle interquartile, etc.) (<i>Possibilité de copier les tableaux sinon graphiques, de faire référence aux tableaux de l'article, de copier/coller des extraits d'articles - si possible se focaliser sur les effets sanitaires ciblés dans la saisine</i>)		
	Puissance statistique (si pas présentée dans l'étude, indiquer "non renseignée")		
	Dose-réponse (Oui / Non) (ex : analyse de tendance)		
Autres	Documentation sur les enquêtes des auteurs, conversions de résultats statistiques, etc.		

Avis du relecteur	Protocole de l'étude (résumé selon l'auteur et avis du relecteur)
	Conclusions de l'étude (résumé selon l'auteur et avis du relecteur)
	Limites de l'étude (avis du relecteur)

Annexe 8 : Grille d'analyse des études expérimentales

Information sur le lecteur	Initiales du relecteur	
	Numéro du relecteur ? (1 ou 2)	
	Date de la lecture (ex : 08/06/2016)	
Titre article		
Objectif de l'étude	Par exemple : rôle des dimensions, dépôt/rétention, effets à long terme/court terme...	
Financement	Source(s) de financement	
	Conflits d'intérêt rapportés par les auteurs (*biais de reporting)	
Modèle animal	Sexe	
	Espèces	
	Souche	
	Origine des animaux	
	Age ou période de vie pour l'exposition	
	Age ou période de vie pour l'évaluation de l'effet	
	Période de suivi	
	Régime alimentaire et information sur l'élevage (ex : nom/source d'alimentation)	
Traitement	Substances (type d'amiante)	
	Origine (UICC?)	
	Co-exposition (ex: HAP)	
	Pureté des substances, conditionnement des particules (en solution, extraction, etc.) (*biais d'information)	
	Méthode de préparation pour l'exposition (broyage, mise en suspension, élutriation...)	
	Méthode de préparation pour la mesure des dimensions	
	Niveaux de dose ou concentration	
	Granulométrie (méthode d'analyse des dimensions) (MO, confocal, MEB, MET, META...). Indiquer en rouge si confirmation nécessaire par le sous groupe métrologie	

	Granulométrie (L, D, L/D) (dimensions, distribution) (nombre de fibres comptées, moyenne art., moy. Geo. , médiane, min, max, percentiles, % des fibres selon les dimensions, autres...). Indiquer en rouge si confirmation nécessaire par le sous groupe métrologie	
	Autres détails liés à la dose (ex : dose administrée vérifiée par la mesure, information sur la dosimétrie interne) (<i>*biais d'information</i>)	
	Véhicule utilisé pour les animaux exposés et groupe contrôle (A renseigner également dans méthode de préparation de l'échantillon)	
	Voies d'administration (inhalation, intragastrique, ingestion via l'alimentation ou l'eau de boisson) (<i>*biais d'information</i>)	
	Durée et fréquence des mesures/dosages (ex : heures, jours, semaines, jours/semaine)	
Méthodes	Design d'étude (ex : traitement unique, aigu, subaigu, subchronique soit 90 jours chez le rongeur, chronique, multigénérationnel, développementale, autre) - si études préliminaires, le préciser	
	Conformité aux lignes directrices (ex : EPA, OCDE, NTP ou autre pour le design d'étude, conditions BPL, conditions non BPL mais cohérence avec une ligne directrice ou avec une publication revue par les pairs)	
	Nombre d'animaux par groupe (et nombre de mères par groupe dans les études développementales) (<i>*biais de données manquantes</i>)	
	Procédure de randomisation, dissimulation des répartitions, évaluation en aveugle des effets (<i>*biais de sélection</i>)	
	Méthode de contrôle des effets portée dans les études développementales (<i>*biais d'information</i>)	
	Utilisation de contrôles négatifs (autres particules par ex.)	
	Utilisation de contrôles traités par le véhicule seul	
	Utilisation de contrôles non traités	
	Catégorie d'effet sanitaire recherché	
	Endpoint (critère d'évaluation)	
	Technique ou méthode champ d'investigation (ex: analyse macroscopique)	
	Diagnostic ou méthode de mesure de l'endpoint (<i>*biais d'information</i>)	

	Méthodes statistiques (*biais d'information)	
Résultats	Mesures des effets (ex : significatif/non significatif et valeur de p, composés/sources par ordre décroissant d'effet, moyenne, médiane, fréquence et mesures de précision ou variance, etc.) (voir modalités d'expression des résultats dans Table 3 ci-dessous) (<i>Possibilité de copier les tableaux sinon graphiques</i>)	
	Mesure effet 2	
	Mesure effet 3...	
	Mesure effet 4...	
	Puissance statistique (si discutée dans l'étude)	
	Dose-réponse (ex : analyse de tendance)	
	Données sur concentration interne, toxicocinétiques ou toxicodynamiques (quand rapportées)	
Autres	Documentation sur les enquêtes des auteurs, conversions de résultats statistiques, etc.	
Avis du relecteur	Protocole de l'étude	
	Conclusions de l'étude / Dimensions des fibres	
	Limites de l'étude	



anses

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr — [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)