



I.N.R.S.  
30, rue Olivier-Noyer  
75680 Paris Cedex 14

Note n° 1036-85-76  
(36-07)  
CDU 552.47: 616-006

# POUVOIR CANCÉROGÈNE DES AMIANTES ET DES MATÉRIAUX FIBREUX

Revue bibliographique

*Note établie par M. J.-C. LIMASSET,  
ingénieur au Centre de recherche de l'I.N.R.S.*

## INTRODUCTION

Depuis 15 ans environ, l'attention a été attirée sur l'amiante déjà connu pour ses propriétés fibrosantes (asbestose), comme agent étiologique de certains cancers humains : carcinome bronchique, mésothéliome pleural et péritonéal et peut-être certains cancers du tractus gastro-intestinal. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce pouvoir cancérogène et les différences d'activité constatées selon les variétés minéralogiques.

Les mécanismes possibles de cancérogénèse se regroupent autour de trois thèmes :

- action des matières organiques présentes dans ou sur la fibre, et en particulier des hydrocarbures polycycliques aromatiques;
- action de complexes métalliques formés à partir de constituants principaux des amiantes ou de certains métaux tels que le chrome ou le nickel présents à l'état d'impuretés dans les amiantes;
- « effet fibre » purement physique, analogue à l'effet Oppenheimer décrit dans les années 1950, à

propos d'implantation de corps étrangers ayant une géométrie particulière.

Jusqu'en 1970, aucune expérimentation n'avait permis d'attribuer plus d'importance à l'un ou l'autre d'entre eux; les résultats de l'expérimentation animale confirmaient, comme cela était suggéré par les données épidémiologiques, que le crocidolite est plus actif dans l'induction des mésothéliomes que le chrysotile et l'amosite, mais la complexité de nature physique et chimique des amiantes n'avait pas permis de lier ce résultat à un facteur précis et simple.

Des résultats récents [1] [2] [3] publiés entre 1972 et 1974, relatant en particulier des inductions de mésothéliomes avec des matériaux fibreux autres que l'amiante, mettent l'accent actuellement sur une explication purement physique. Ils auront sans doute aussi une répercussion sur les mesures de prévention à développer puisqu'ils doivent permettre de préciser les dimensions des fibres les plus nuisibles et puisqu'ils semblent exclure, par ailleurs, certaines possibilités de recours à des matériaux « sains » de remplacement de l'amiante.

# 1. AMIANTES ET HYDROCARBURES POLYCYCLIQUES AROMATIQUES

## 1.1. Mise en évidence de la présence d'hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) dans les amiantes.

C'est HARRINGTON, un chercheur de Johannesburg qui eut l'occasion de travailler à Chester Beatty à Londres, qui mit en évidence le premier, en 1962 [4] la présence d'hydrocarbures cancérigènes dans les « huiles » organiques qu'il est possible d'extraire des amiantes par traitement avec un solvant organique.

L'extraction au cyclohexane fournit une huile jaune fortement fluorescente qui, par chromatographie sur colonne d'alumine, puis sur papier acétylé, permet d'isoler de 8 à 12 spots fluorescents de la famille des hydrocarbures polycycliques (pyrène, anthracène, fluoranthène, benzo (k) fluoranthène, benzo (g, h, i) pérylène [5]) parmi lesquels le benzo (a) pyrène peut être identifié.

1.1.1. Le travail d'HARRINGTON a porté d'abord sur les huiles « primaires » extraites d'amiantes vierges provenant de diverses mines du continent sud-africain. Le benzo (a) pyrène est présent dans les échantillons de crocidolite et d'amosite, mais n'est pas détecté dans les chrysotiles examinés.

TABLEAU I

Concentration en benzo(a)pyrène (B(a)P)  
d'amiantes natifs de diverses provenances  
(d'après HARRINGTON)

Origine	B(a)P (ramené à la quantité d'amiante)
{ Crocidolite du Cap . . . . . Crocidolite du Transvaal . . . . . Amosite du Transvaal . . . . .	2 à 240 µg/kg
	10 à 15 µg/kg
	2 à 24 µg/kg
{ Chrysotile du Transvaal . . . . . Chrysotile de Rhodésie . . . . . Chrysotile du Swaziland . . . . .	non décelé

Ces composés organiques proviendraient [5] des micro-organismes primitifs (algues ou bactéries anaérobies du Pré-Cambrien synthétisant le B(a)P, présents dans les sédiments accompagnant les asbestes dans leurs gisements géologiques. Les conditions « hydro-thermales » présidant à la formation des asbestes amphiboles auraient favorisé leur pénétration dans les fibres.

En revanche, la formation à haute température des chrysotiles à partir de serpentines massives ne laisserait pas ou peu de matières organiques.

Cette absence d'H.P.A. dans les amiantes serpentines vierges semble en fait actuellement être une

particularité des chrysotiles du continent sud-africain. En effet, SHABAD [10], d'une part, a mesuré des concentrations de l'ordre de 10 µg/kg dans des chrysotiles provenant de deux mines russes différentes et le laboratoire de l'I.N.R.S. \*, d'autre part, a observé des teneurs de 3 à 34 µg/kg dans des échantillons provenant de la mine de chrysotile de Canari, en Corse.

Récemment les cinq échantillons d'amiante de référence distribués par l'Union Internationale contre le Cancer (U.I.C.C.) et qui ont été largement utilisés dans les expérimentations animales de ces dernières années, ont été examinés [9] du point de vue de leur contenu en produits organiques extractibles au pentane : l'analyse en chromatographie en phase gazeuse montre la présence de nombreux hydrocarbures de la série des n-alkanes, et de quelques hydrocarbures polycycliques aromatiques. Ces échantillons proviennent directement des mines d'origine, et il s'avère que le chrysotile canadien contient du benzo(a)pyrène (non dosé), alors que l'anthrophyllite finnois ne semble contenir ni benzo(a)pyrène, ni benzo(k)fluoranthène.

1.1.2. HARRINGTON poursuit ses investigations en examinant des amiantes prélevés dans les circuits commerciaux, après traitement industriel des fibres naturelles. Il est possible d'extraire de tels échantillons des huiles baptisées « secondaires » en quantité certaines fois considérable et contenant aussi des polycycliques aromatiques. Ces huiles proviennent de contamination, par exemple par les sacs d'emballage traités, ou d'application intentionnelle, par exemple lors d'opération d'ensilage.

Un échantillon d'amosite qui contenait 30 µg/kg de benzo(a)pyrène a été particulièrement étudié en 1954 : prélevé dans un lot utilisé de façon régulière par un groupe de travailleurs de l'amiante chez lequel SELIKOFF avait observé 5 cas de cancers pulmonaires, il s'est révélé capable d'induire des mésothéliomes chez le hamster après une unique injection intrapleurale de 25 mg de fibres [5] [6].

La détermination des taux d'hydrocarbures polycycliques contenus dans les matériaux à base d'amiante a été reprise par d'autres laboratoires, en particulier dans des matériaux commercialisés en France, notamment par BOITEAU [8].

Dans un tiers des échantillons analysés (fibres, tissus, tresses, joints et plaques), tous à base de chrysotiles, on a trouvé des composés cancérigènes : benzo(a)pyrène (jusque 138 µg/kg), benzo(a)anthracène, dibenzo(a, h)anthracène... mis en évidence par spectroscopie infra-rouge (technique du micro-pastillage).

\* LIMASSET J.-C., LAFONTAINE M. Résultats non publiés.

Le laboratoire de l'I.N.R.S. a effectué en 1973 un travail d'analyse du même type sur des amiantes en vrac destinés à réaliser des isolations par projection dans l'industrie du bâtiment.

L'origine des hydrocarbures cancérigènes ou des autres matières organiques contaminant les amiantes industriels a pu être établie dans certains cas : les sacs d'emballage servant au transport depuis les pays d'origine participent à cette contamination, comme l'a montré HARRINGTON [5] : un sac de jute examiné avait été traité avec une huile minérale légère contenant 3,7 mg de B(a)P par kg d'huile, et des expériences simples ont montré que l'amiante qui séjourne dans un tel sac absorbe 70 à 80 % de cette huile. La distribution à l'intérieur du sac n'est pas uniforme et diminue de la périphérie vers le centre.

Quand l'amiante a séjourné dans des emballages plastiques, on retrouve dans l'amiante des plastifiants du P.V.C. comme le dibutylphtalate [5] ou des antioxydants du polyéthylène comme le di-tertobutyl-2,6 phénol [7]. Ce dernier additif a été signalé dans les premiers échantillons de l'U.I.C.C. qui avaient été conditionnés en sachet de polyéthylène.

La pollution la plus importante provient sans doute des opérations d'ensimage des fibres elles-mêmes, pratiquées avec des huiles non raffinées pouvant contenir quelques mg/kg de B(a)P, par exemple. C'est le cas assez généralement pour les amiantes ayant des applications textiles.

## 1.2. Propriété d'adsorption des H.P.A. par les amiantes.

Les quantités d'H.P.A. trouvées dans les amiantes commerciaux, supérieures aux quantités présentes dans les échantillons géologiques correspondants, laissent penser que les fibres peuvent fixer les H.P.A. présents dans l'environnement. Plusieurs auteurs ont étudié ces propriétés d'adsorption particulières :

- HARRINGTON et SMITH [11] ont fait macérer des échantillons de poussières d'amiante (crocidolite, amosite et chrysotile) préalablement lavés au cyclohexane chaud, ainsi que des poussières de charbon traitées de la même façon et servant de témoin, dans une solution de cyclohexane, contenant 1 mg/l de benzo(a)pyrène, à 37°, sous agitation, pendant des périodes de 3 à 48 h. Après centrifugation pour essorer les échantillons, la solution cyclohexanique est observée en fluorescence du point de vue de son contenu en benzo(a)pyrène. Les résultats sont les suivants :

- le chrysotile a adsorbé au bout de 48 h 100 % du B(a)P présent dans la solution;
  - le crocidolite et le charbon : 40 et 47 %
  - l'amosite seulement 10 %.
- SHABAD et PYLEV [10] dans des expériences du même type (2 g de fibres chrysotiles immergées pendant 3 jours à température ordinaire, avec agitation, dans des solutions benzéniques de concentrations croissantes), dosent la quantité de B(a)P retenue sur les fibres :

la quantité de B(a)P adsorbé par gramme de fibres augmente avec la concentration.

Exemple :

solution benzénique ...	1 g de chrysotile adsorbe à 10 mg/l	145 µg de B(a)P
solution benzénique ...	1 g de chrysotile adsorbe à 100 mg/l	1250 µg de B(a)P

La comparaison de la quantité de B(a)P présente initialement dans les échantillons ( $\sim 10 \mu\text{g/kg}$ ) avec celles trouvées après les expériences d'adsorption, suggère que la capacité de la poussière d'amiante à adsorber le B(a)P est loin d'être saturée. Il est vraisemblable que, soumis aux concentrations ambiantes de B(a)P, la poussière d'amiante continuerait à s'enrichir.

## 1.3. Expérimentations biologiques.

Des échantillons d'amiante ainsi enrichis en hydrocarbures polycycliques par adsorption ont donné lieu à des expériences biologiques, pour tenter d'établir le rôle de ces composés dans le pouvoir cancérigène de l'amiante.

HARRINGTON [11] a effectué des expériences d'éluion par le sérum physiologique : des échantillons de crocidolite, de chrysotile et de charbon ayant adsorbé des quantités connues de B(a)P sont incubés (37 °C) dans 60 ml de sérum pendant 24 à 72 heures. Après centrifugation, les échantillons sont extraits au cyclohexane pour doser le B(a)P restant sur les fibres : le sérum extrait partiellement le B(a)P ( $\sim 10 \%$ ), moins facilement à partir des amiantes que du charbon servant de témoin.

Dans d'autres expériences [7] les huiles « naturelles » ou « secondaires » extraites des fibres d'amiante ont été essayées en application cutanée chez la souris : elles donnent lieu à la formation de papillomes et l'épithéliomes, mais l'activité initiatrice de tumeurs cutanées est jugée faible.

SHABAD [10] a traité des rats avec des amiantes enrichis en B(a)P (0,144 mg de B(a)P adsorbé sur 6 mg de chrysotile), par voie intratrachéale : les animaux développent des lésions précancéreuses des poumons, alors que, dans les conditions de l'expérience, la même dose de benzo(a)pyrène seul n'induit aucune lésion, et que l'amiante seul « nettoyé » au benzène chaud n'induit qu'un nombre insignifiant de lésions.

En 1968, ROE et coll. [13] publiaient une autre expérimentation comparative chez des souris traitées par voie subcutanée dans la région inguinale : l'incidence des mésothéliomes induits paraissait plus faible en réponse à des fibres (amosite et crocidolite) « nettoyées » par extraction avec huit solvants de polarité croissante, qu'en réponse aux mêmes fibres brutes.

Nous verrons dans la 3<sup>e</sup> partie comment les expérimentations biologiques ultérieures ont apporté une démonstration convaincante que, au contraire, les H.P.A. et l'ensemble des matières organiques présents dans les amiantes ne jouent vraisemblablement aucun rôle dans le pouvoir cancérigène des fibres.

## 2. LE POUVOIR CANCÉROGÈNE DES AMIANTES EN RELATION AVEC LEUR ANALYSE MINÉRALE

Les différences de composition chimique les plus évidentes des diverses variétés d'amiantes sont de nature minérale. L'hypothèse que, soit les éléments majeurs constitutifs des silicates, soit des métaux étrangers présents à l'état de traces jouent un rôle dans la cancérisation par l'amiante, a été envisagée.

Le crocidolite («amiante bleu») qui est beaucoup plus souvent incriminé que le chrysotile («amiante blanc») est un asbeste amphibole contenant en particulier des proportions notables de fer. Dans les années 1960, où l'on a découvert le pouvoir cancérogène des complexes du type fer-dextrane\*, on a attaché de l'importance au fait que le sérum pouvait «extraire» 5 % de ce fer sans altérer la structure cristalline de la fibre [6]. Le rôle du fer n'a cependant jamais été étudié de façon plus approfondie.

Le chrysotile, seul représentant commercialisé de la famille des serpentines, se caractérise par son contenu en magnésium; le taux de dissolution de ce magnésium dans les tissus où séjournent les fibres est important : 5 à 10 % en quelques jours, 30 % au bout de deux mois, dans des expériences «in vivo». Le rôle éventuel de ce magnésium dans la cancérogénèse par le chrysotile a été évoqué.

DIXON et coll. [14] puis WEBSTER et coll. [27] ont mis l'accent sur les métaux présents à l'état de traces qui peuvent inhiber l'activité enzymatique de

la benzopyrènehydroxylase, et donc influencer défavorablement sur le mécanisme de détoxification de l'organisme vis-à-vis de l'hydrocarbure cancérogène véhiculé par les fibres. Ils insistent en particulier sur le **chrome** et le **nickel** effectivement présents dans les amiantes chrysotiles, et extractibles par les tissus vivants. GROSS et coll. [15] ont obtenu des cancers pulmonaires chez le rat exposé à l'inhalation de poussières de chrysotile dont le contenu en nickel, cobalt et chrome avait été accru artificiellement de 82 %, 145 % et 34 % respectivement. Dans les mêmes conditions expérimentales, le chrysotile non «surchargé» ne produisait pas de cancer.

Plus généralement, un certain nombre de métaux connus pour leurs propriétés cancérogènes ont été identifiés dans les amiantes.

Un important travail d'analyse, dans ce sens, a été effectué sur les échantillons U.I.C.C. par TIMBRELL et l'équipe du Medical Research Council [15] qui a distribué les échantillons, puis par d'autres laboratoires internationaux ayant participé à ce programme [16] [17] [18] et [19]. Des recoupements satisfaisants ont été obtenus par diverses méthodes comprenant l'absorption atomique et l'analyse par activation neutronique. Les proportions de ces métaux selon les variétés minéralogiques se situent dans des gammes assez caractéristiques, et diffèrent assez peu, à l'intérieur d'une même variété, selon la provenance géographique de l'échantillon.

TABLEAU II

Teneur (en p.p.m.) des amiantes de diverses provenances en métaux présents à l'état de trace (d'après MORGAN et CRALLEY)

	CHROME	NICKEL	MANGANÈSE	COBALT
<b>Chrysotiles :</b>				
RHODÉSIE .....	1 200-1 400	1 300-1 500	250-450	45- 55
CANADA .....	300-1 200	300-1 800	400-600	45-110
CHYPRE .....	350	~900	~ 700	
<b>Anthophyllite :</b>				
FINLANDE .....	600-900	400-1.400	~ 1 000	25-50
<b>Amosite :</b>				
AFRIQUE DU SUD ...	30-35	30-100	12 000 - 14 000	5-10
<b>Crocidolites :</b>				
AFRIQUE DU SUD ...	15-20		800-900	2-10
N. W. CAPE .....	< 20	< 100	150-250	~ 0,5
TRANSVAAL .....	< 20		150-200	0,5-1,0

\* Dextrane : polysaccharide capable de complexer divers métaux dont le fer.

Le tableau II montre que le niveau de concentration du **chrome** et du **nickel** dans les chrysotiles et l'anthophyllite est supérieur d'un ou deux ordres de grandeur à celui des crocidolites et de l'amosite; le **manganèse** se rencontre aux plus fortes concentrations (dépassant 1 %) dans l'amosite. Le cobalt est présent dans toutes les variétés, mais à taux relativement faible.

Les variations par rapport à ces constantes (par exemple de fortes concentrations de nickel ou de chrome dans des crocidolites [17] semblent dues à la contamination des fibres par les alliages métalliques des broyeurs industriels.

D'autres métaux lourds ont été identifiés dans les amiantes, en plus faibles concentrations : vanadium, zinc, cuivre, scandium, titane, zirconium.

Ces résultats sont d'interprétation difficile, et aucune corrélation précise entre le pouvoir cancérogène et les concentrations en métaux traces n'a été tentée. CRALLEY [20] a échafaudé une théorie tenant compte du classement des cations correspondants dans l'échelle des potentiels d'oxydo-réduction et attribuant un rôle aux micro-piles galvaniques ainsi implantées dans le tissu pulmonaire.

### 3. MISE EN ÉVIDENCE DE « L'EFFET FIBRE »

Les efforts des chercheurs pour établir des corrélations entre des facteurs de composition chimique des amiantes et des degrés de cancérogénicité aboutirent dans les années 1970 à la constatation que finalement tous les types d'amiantes peuvent produire des mésothéliomes chez le rat.

Parallèlement, la distribution en 1966 des échantillons de référence de l'U.I.C.C. de composition chimique bien définie et spécialement préparés pour les expérimentations biologiques par inhalation permit d'introduire d'autres facteurs, en particulier la dimension géométrique des fibres. Un certain nombre de faits expérimentaux précis permettant d'avancer des propositions convergeant vers la même conclusion, apparaissent dans les résultats publiés de 1969 à 1974.

#### 3.1. Il n'y a aucune différence entre amiantes bruts et amiantes nettoyés de leurs matières organiques.

Les expériences comparatives sur le pouvoir inducteur de mésothéliomes, d'amiantes bruts contenant en particulier des H.P.A. et des mêmes amiantes « nettoyés » aux solvants, ont été reprises.

En 1969, WAGNER et BERRY [21] du Medical Research Council n'observent aucune différence significative dans le nombre et les caractéristiques de tumeurs mésothéliales induites par injections intrapleurales de crocidolite du N.W. Cape et du même échantillon extrait plusieurs fois au cyclohexane bouillant jusqu'à disparition de toute fluorescence (62 tumeurs contre 57, aucun mésothéliome au bout de 40 mois chez les témoins traités avec une solution saline physiologique - 95 animaux traités dans chaque groupe).

Ces résultats apparaissent d'abord comme contradictoires avec ceux de ROE [13] cités ci-dessus, jusqu'à ce qu'ils soient confirmés en 1973 [2], en expérimentant avec les 5 échantillons de référence de l'U.I.C.C. : les amiantes non traitées (chrysotile, crocidolite, amosite et anthophyllite) produisent au total

56 mésothéliomes contre 58 avec les mêmes échantillons extraits au soxhlet par le benzène pendant 64 heures.

Ces résultats sont encore confirmés par une autre équipe (STANTON et WRENCH [1]) avec deux échantillons de crocidolite, l'un traité au laboratoire à l'abri de toute contamination et l'autre manufacturé industriellement avec la contamination huileuse que cela implique.

#### 3.2. L'influence de la composition chimique des amiantes est minime.

STANTON et WRENCH [1] en expérimentant avec les échantillons U.I.C.C. par application intra-pleurale directe chez le rat (implant de 40 mg) obtiennent une incidence élevée de mésothéliomes pleuraux (58 à 75 %) sans qu'apparaissent des différences quand la composition chimique des amiantes varie (60 % de tumeurs environ avec indifféremment le crocidolite, l'amosite et le chrysotile rhodésien).

WAGNER et BERRY [2] par inoculation d'une suspension de fibre dans une solution saline obtiennent aussi des taux de tumeurs très voisins pour des amiantes de variétés minéralogiques très différentes : 36 % pour l'amosite, 34 % pour l'anthophyllite et 30 % pour le chrysotile canadien.

Par inhalation, les mêmes auteurs [26] ont obtenu récemment des tumeurs pulmonaires avec tous les échantillons U.I.C.C. Sur 11 mésothéliomes, 4 sont imputables au crocidolite et 4 au chrysotile.

#### 3.3. Les dimensions géométriques des fibres jouent un rôle important.

Il faut rappeler que les échantillons U.I.C.C. utilisés dans les expérimentations décrites précédemment avaient été spécialement préparés par broyage et tamisage de façon à présenter sensiblement les mêmes distributions en longueur de fibre (cf. tableau III).

TABLEAU III

**Distribution en longueur des échantillons U.I.C.C.**  
(d'après RENDALL [15])

Type d'amiante	% pour un intervalle de longueur donné (en microns)								
	0,2-0,5	0,5-1	1-2	2,5	5-10	10-25	25-50	50-100	100-200
Amosite .....	23,00	31,10	25,50	14,70	4,40	1,08	0,16	0,03	0,02
Anthophyllite .....	21,80	32,70	22,50	18,20	3,50	1,15	0,14	0,00	0,00
Crocidolite .....	28,40	35,80	22,50	10,30	2,33	0,60	0,07	0,00	0,01
Chrysotile A (rhodésien) .....	20,70	34,90	23,10	15,20	2,83	2,49	0,62	0,15	0,00
Chrysotile B (canadien) .....	30,60	33,40	19,80	13,20	1,76	0,93	0,24	0,07	0,00
	~ 95 % (< 5 µm)				← →	~ 5 % (> 5 µm)			

Inversement quand STANTON et WRENCH implantent des échantillons de crocidolite de l'U.I.C.C. rebroyés jusqu'à obtention de particules non fibreuses en microscopie optique (mais apparaissant encore sous forme de fibrilles en microscopie électronique et présentant encore les lignes de diffraction de rayons X caractéristiques du crocidolite), l'incidence des mésothéliomes tombe à 20-30 % (contre 60 % pour les mêmes échantillons non broyés).

Par ailleurs, une observation parmi les plus importantes dans les études épidémiologiques des effets cancérigènes des amiantes est la différence d'incidence des mésothéliomes entre les travailleurs des deux mines de crocidolite du N.W. Cape (incidence importante) et du Transvaal (incidence très faible de cette tumeur). Cette différence ne semble pas explicable par des différences d'empoussièrement des deux mines, ni par des différences de composition minéralogique (cf. tableau II). Par contre, la microscopie électronique [22] révèle que les distributions des dimensions des particules sont notablement différentes : les fibres du Transvaal sont en moyenne trois fois plus grosses en diamètre et en longueur que celles du N.W. Cape.

#### 3.4. Il est possible d'induire des tumeurs avec d'autres matériaux fibreux.

STANTON et WRENCH [1], deux chercheurs du National Cancer Institute (Bethesda), ont publié les premiers en 1972 les résultats d'expérimentations chez

le rat avec des fibres de verre implantées dans la plèvre : avec des fibres de verre particulièrement fines (0,06 à 3 µm de diamètre) l'incidence des mésothéliomes au bout de deux ans est de 12-18 %. Avec des fibres plus grosses (5 à 10 µm de diamètre) ils obtiennent encore 4 mésothéliomes sur 91 animaux en expérience.

Ces résultats, qui marquent un tournant dans l'étude du pouvoir cancérigène de l'amiante, sont confirmés au même moment par POH et FRIEDRICH [3] du Medizinisches Institut für Luft hygiene und Silikoseforschung (Düsseldorf), puis récemment par l'équipe de M.R.C. [24] [25].

En fait, c'est toute une série de matériaux fibreux autres que l'amiante qui ont été essayés dans ces expériences.

Le tableau IV rassemble ces résultats, qui sont accompagnés d'expériences négatives (aucune tumeur) avec des matériaux de formes granulaires tels que poudre de verre, oxyde d'aluminium, silice synthétique non fibreuse, hématite (oxyde de fer hydraté), talc, sulfate de baryum, etc. Les tumeurs obtenues avec les matériaux fibreux ne présentent histologiquement aucune différence avec celles obtenues avec les amiantes de même dimension.

Les trois équipes de recherche citées dans ce chapitre concluent toutes très nettement que le pouvoir cancérigène des amiantes tient beaucoup plus à leurs caractéristiques structurales qu'à leurs autres propriétés physico-chimiques.

## CONCLUSION

Les tentatives faites anciennement pour rattacher l'action cancérigène de l'amiante à des mécanismes connus de cancérogénèse chimique (rôle des hydrocarbures polycycliques aromatiques et des éléments minéraux cancérogènes) semblent avoir totalement échoué.

L'induction de tumeurs par introduction directe dans la plèvre ou le péritoine de matériaux fibreux divers ayant les mêmes dimensions géométriques que les amiantes naturels, apparaît aujourd'hui comme une forme de cancérogénèse très inhabituelle, dont le mécanisme reste complètement inexplicé.

TABLEAU IV

**Induction de tumeurs pleurales ou péritonéales chez le rat  
après inoculation de divers matériaux fibreux**

Échantillon	Composition chimique	Origine	Taille	Expérience animale			Référence
				Dose	Voie d'administration	Nombre de tumeurs	
Brucite	Hydroxyde de magnésium	Échantillon minéralogique accompagnant le chrysotile d'une mine du Canada.	Réduit en poussière inhalable	20 mg	Injection intrapleurale (suspension)	18 mésothéliomes sur 32 animaux	WAGNER BERRY TIMBRELL [2]
Céramique	Silicate d'aluminium	Synthétique	Ø 0,5 à 1 µm	20 mg	»	3 mésothéliomes sur 31 animaux	»
Fibre de verre	Verre borosilicate	Synthétique	Ø 0,06-3 µm l < 5 µm	40 mg	Implant dans la plèvre	8 mésothéliomes sur 54 animaux	STANTON et WRENCH [1]
Fibre de verre	Verre borosilicate	»	Ø 5-12 µm l : 1 à 20 µm	40 mg	»	4 mésothéliomes sur 9 animaux	»
Fibre de verre	Dioxyde de silicium (silice)	Synthétique	Non précisé	4 x 25 mg	Injection Intra-péritonéale (suspension)	22 animaux porteurs de tumeurs abdominales sur 40	POTT et FRIEDRICHS [3 a]
Némalite	Hydroxyde de magnésium	Minéralogique	Non précisé	4 x 25 mg	»	25 animaux porteurs de tumeurs abdominales sur 40	» [3 a]
Fibre de verre MN 104	Non précisé	Synthétique	Ø < 0,2 µm l < 11 µm (pour 50 % de l'échantillon)	2 x 25 mg	»	47 mésothéliomes sur 80 animaux	» [3 b]

Cependant le rapprochement des propriétés fibrosantes et des propriétés inductrices de tumeurs cancéreuses de substances ayant pour caractéristique commune d'être fibreuses, c'est à dire simplement de présenter un rapport longueur sur diamètre supérieur à 3, évoque un phénomène du même type, connu sous le nom d'« effet Oppenheimer » : dans une série d'expériences très remarquables publiées dans les années 1950, l'implantation chez le rat dans les tissus sous-cutanés ou dans la cavité abdominale de matériaux divers en films ou en forme de disques plats donnait lieu à la formation d'une zone fibreuse, dans laquelle se développait ensuite une tumeur. Le phénomène se produit quel que soit la nature chimique du corps étranger introduit et disparaît si l'implant est réduit en fragments.

TRIMBRELL, à propos des cancers de l'amiante et de la fibre de verre, n'hésite pas actuellement à parler de **cancérogénèse physique** et d'autres auteurs parlent de l'« effet fibre ».

D'un point de vue pratique, ces données récentes des recherches sur le pouvoir cancérogène de l'amiante soulèvent deux questions importantes :

- Est-il possible de préciser les caractéristiques géométriques des fibres réellement responsables des affections tumorales ?
- Que faut-il penser du risque que présentent pour l'homme des matériaux comme la fibre de verre, qu'on avait cru pouvoir être proposés comme produits de remplacement ?

a) Les résultats expérimentaux actuels permettent difficilement de répondre au premier point, car ils ont été obtenus avec des échantillons très dispersés en diamètre et en longueur des fibres. Un récent congrès (1) a fait le point sur les caractéristiques physiques connues de fibres très diverses (y compris les fibres textiles) et sur les méthodes possibles de préparation de fibres naturelles ou synthétiques calibrées, dans le but de fournir des matériaux d'expérimentation aux biologistes. On peut donc espérer que les prochaines années apporteront les données nécessaires à l'établissement de normes de sécurité réellement fondées sur des critères biologiques.

On peut actuellement avancer seulement l'idée d'une fourchette de dimensions efficaces pour une réponse biologique dont la limite supérieure serait la longueur et le diamètre d'une fibre qui peut pénétrer jusqu'aux alvéoles pulmonaires ; ce serait alors surtout le diamètre de la fibre qui importerait (il doit être inférieur à 3 µm), mais aussi la forme générale (droite comme les amphiboles plus favorable à la pénétration ou courbe comme le chrysotile, s'opposant à la pénétration). La limite inférieure est difficile à préciser, et la ques-

(1) « Fibres for biological experiments », I.O.E.H. Conférence, Montréal (Canada), 29 et 30 octobre 1973.

tion de savoir si les fibres sub-microscopiques (non décelables en tant que fibres en microscopie optique) sont dangereuses ou non, n'a pas encore reçu de réponse.

- b) Les implications pour l'homme des résultats des études de cancérogénèse chez le rat avec la fibre de verre, en particulier, ont fait l'objet d'une réflexion lors d'une réunion spécialement tenue à l'initiative du NIOSH (2).

Certains arguments s'opposent à une extrapolation trop rapide : il n'existe pas de dossier épidémiologique sur cette question bien que la fibre de verre soit utilisée depuis une cinquantaine d'années. De plus, les expositions industrielles entraînent des doses inhalées en général plus faibles que celles utilisées dans les expériences de laboratoire. Enfin, les expériences de cancérisation par introduction de corps étranger (effet Oppenheimer) se sont révélées sans signification pour l'homme lors de la pratique chirurgicale moderne.

L'inquiétude vient en fait de ce que les procédés de fabrication des fibres de verre ont évolué : les fibres conventionnelles obtenues en filament continu ont de gros diamètres : de  $5\mu\text{m}$  (fibres textiles) à

$\sim 10\mu\text{m}$  (fibres pour renforcement des matières plastiques) ; mais l'industrie s'oriente depuis dix ans vers une réduction des diamètres qui donne des fils moins cassants et, semble-t-il, aussi moins irritants pour la peau [28] ; un procédé d'étirement par action de la force centrifuge permet de fabriquer des « micro-fibres » de diamètre inférieur à  $1\mu\text{m}$  (jusqu'à  $0,03\mu\text{m}$ ).

Des mesures de concentrations dans l'atmosphère de trois usines de fibres de verre ont été publiées récemment [29] : les concentrations en particules totales en suspension vont de  $0,1$  à  $7\text{ mg/m}^3$ , et le nombre de fibres par  $\text{cm}^3$  d'air de  $0$  à  $3$ , avec un pourcentage de fibres de diamètre inférieur à  $3,5\mu\text{m}$  pouvant aller jusqu'à plus de  $50\%$ .

Ces fibres pourraient présenter un risque comparable à celui de l'amiante. Étant donné le temps de latence de l'ordre de vingt ans, les manifestations tumorales pulmonaires correspondantes n'apparaîtraient qu'à partir de 1985.

Le NIOSH aux U.S.A. s'oriente actuellement vers une réduction de la valeur limite de concentration des poussières de fibre de verre, qui est actuellement de  $10\text{ mg/m}^3$  comme pour n'importe quelle poussière inerte.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] M.F. STANTON et C. WIENCI (Bethesda, U.S.A.). Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass, *J. of the nat. cancer institute*, 48, 797-821, 1972.
- [2] J.-C. WAGNER, G. BERRY et V. TIMBRELL. Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials, *Brit. J. of cancer*, 28, 173-185, 1973.
- [3] a) F. POTT et K.-H. FRIEDRICH (Med. Institut für Luft hygiene und Silikoseforschung, Düsseldorf). - Tumoren der Ratte nach i.p. Injektion faserförmiger Stäube, *Naturwissenschaften*, 59 (7), 318, 1972.  
b) F. POTT, F. HUTH et K.-H. FRIEDRICH. - Results of animal carcinogenesis studies after application of fibrous glass and their implications regarding human exposure. Communication au Symposium on Occupational exposure to fibrous glass, Univ. of Maryland, juin 1974.
- [4] J.-S. HARRINGTON (Pneumoconiosis Research Unit, Johannesburg). - Occurrence of oils containing 3,4-benzopyrene and related substances in asbestos, *Nature*, 193, 43-45, 1962.
- [5] J.-S. HARRINGTON (Chester Beatty, Londres). - Chemical studies of asbestos, *Annals New York Acad. Sciences*, 132 (1), 31-47, 1965.
- [6] J.-S. HARRINGTON et F.-J.-C. ROE. - Studies of carcinogenesis of asbestos fibers and their natural oils, *Annals New York Acad. Sciences*, 132 (1), 439-450, 1965.
- [7] F.-J.-C. ROE, M.-A. WALTERS et J.-S. HARRINGTON (Chester Beatty, Londres). - Tumours initiation by natural and contaminating asbestos oils, *Int. J. of cancer*, 1, 491-495, 1966.
- [8] H. L. BOUÏLAU, M. ROBIN et S. GILLOI. Les hydrocarbures polycycliques dans divers matériaux à base d'amiante, *Arch. mal. prof.*, 33 (n° 6), 261-270, 1972.
- [9] J. HILBORN, R. S. THOMAS et R. C. LAO. The organic content of international reference samples of asbestos, *The Science of the total environment*, 3, 129-140, 1974.
- [10] L.-N. PYLEV et L.-M. SHABAD. Some results of experimental studies in asbestos carcinogenesis, dans *Biological effects of asbestos*. Proceedings of the working conference (Lyon), 1972, I.A.R.C., *Scientific publication n° 8*, 1973, p. 99.
- [11] J.-S. HARRINGTON et M. SMITH. - Studies of hydrocarbons on mineral dusts : the elution of 3,4-benzopyrene and oils from asbestos and coal dusts by serum, *Arch. environ. health*, 8, 453-458, 1964.
- [12] B.-T. COMMINS et GIBBS. - Contaminating organic material in asbestos, *Brit. J. of cancer*, 23, 358-362, 1969.
- [13] F.-J.-C. ROE, M.-A. WALTERS, R.-L. CARTER et J.-S. HARRINGTON. - Experimental asbestos carcinogenesis, Eurotox Symposium. (Friburg, 1-3 mai 1967), dans *Food Cosmet. Toxicology*, 6, n° 5, 566-568, 1968.
- [14] J.-R. DIXON, D.-B. LOWE, D.-E. RICHARDS, L.-J. CRALLEY et H.-E. STOKINGER. - The role of trace metals in chemical carcinogenesis : Asbestos cancers, *Cancer research*, 30, 1068-1074, 1970.
- [15] V. TIMBRELL. - Characteristics of the International Union Against Cancer standard reference samples of asbestos, dans *Proceedings of int. conf.* (Johannesburg) 1969, Shapiro Edt (Cape-town), 1970, p. 28.  
R.-E.-G. RENDALL. - The data sheets on the chemical and physical properties of the U.I.C.C. standard reference sample, idem, p. 23.
- [16] A. HOLMES, A. MORGAN et F.-J. SANDALLS. - Determination of iron, chromium, cobalt, nickel and scandium in asbestos by neutron activation analysis, *Amer. ind. hyg. ass. J.*, 32, n° 5, 281-286, 1971.
- [17] A.-K. ROY-CHOW DURY, T.-F. MOONEY et A.-L. REEVES. - Trace metals in asbestos carcinogenesis, *Arch. env. health*, 26, 253-255, 1973.

(2) « NIOSH Symposium on Occupational exposure to fibrous glass », University of Maryland (U.S.A.), 26 et 27 Juin 1974.

- [18] T.-H. LOCKWOOD. - The Analysis of asbestos for trace metals, *Amer. ind. hyg. ass. J.*, 35, 245-251, 1974.
- [19] A. MORGAN ET L.-J. CRALLEY. - Chemical characteristics of asbestos and associated trace elements, même ouvrage que la réf. [10], p. 113.
- [20] L.-J. CRALLEY. - Electromotive phenomenon in metal and mineral particulate exposures: Relevance to exposure to asbestos and occurrence of cancer, *Amer. ind. hyg. ass. J.*, 32, 653-659, 1971.
- [21] J.-C. WAGNER et G. BERRY (M.R.C. Pneumoconiosis Unit. G.-B.). - Mesotheliomas in rats following inoculation with asbestos, *Brit. J. of cancer*, 23, n° 3, 567-581, 1969.
- [22] V. TIMBRELL, D.-M. GRIFFITHS et F.-D. POOLEY. - Possible biological importance of fibre diameters of South African amphiboles, *Nature*, 232, 55-56, 1971.
- [23] P. GROSS, R.-T.-P. DETREVILLE, E.-B. TOLKER, M. KASCHAK et M.-A. BABYAK. - Experimental Asbestosis, *Arch. env. health*, 15, 343-355 et 638-649, 1967.
- [24] Fibers for biological experiments. - Institute of occupational and environmental health (I.O.E.H.). Conférence Montréal 29 et 30 octobre 1973, édité par P.-V. Pelnar (1974). Intervention de J.-C. Wagner (p. 10).
- [25] V. TIMBRELL. - Physical factors in asbestos cancers. - Intervention au XI<sup>e</sup> International cancer congress, Florence (Italie) 20 au 26 octobre 1974, Symposium 24: « Physical carcinogenesis ».
- [26] J.-C. WAGNER, G. BERRY, J.-W. SKIDMORE et V. TIMBRELL. - The effects of the inhalation of asbestos in rats, *British J. cancer*, 29, n° 3, 252-269, 1974.
- [27] R. THOMSON, I. WEBSTER et T.-A. KILROE-SMITH. - The metabolism of benzo(a)pyrene in rat liver microsomes: The effect of asbestos associated metal ions and pH, *Environmental research*, 7, 149-157, 1974.
- [28] P.-A. POSSICK, G.-A. GELLIN, et M. McKEY. - Fibrous Glass Dermatitis, *Amer. ind. hyg. ass. J.*, 31, 12-15, 1970.
- [29] M. CORN et E.-B. SANSONE. - Determination of total Suspended Particulate Matter and airborne fiber concentrations at three fibrous glass manufacturing facilities, *Environmental research*, 8, 37-52, 1974.

---

### *Carcinogenicity of asbestos and other fibrous materials*

*Bibliographical survey of publications that have appeared over the past 15 years on the carcinogenicity of asbestos and other fibrous materials.*

*Three mechanisms of action are considered:*

*action of aromatic polycyclic hydrocarbons adsorbed by asbestos fibres;  
action of metal complexes when present as impurities;  
the purely physical « fibre effect ».*

*The most recent experimental results in this field tend to indicate that the first two mechanisms can be definitively rejected. Certain authors conclude that asbestos carcinogenicity is much more likely to be due to the structural characteristics of the fibres rather than their physico chemical properties.*

---

