

État des connaissances sur les fibres monocristallines de carbure de silicium, d'octatitanate de potassium, d'oxyde de tungstène et de sulfate de magnésium et sur une fibre composite (Nicalon™)

La nécessité pour les industriels de développer des produits de substitution à l'amiante ainsi que des matériaux à haute performance, dotés de propriétés spécifiques, explique l'arrivée constante sur le marché de fibres de nouvelle génération. Le développement de ces produits est à l'origine d'expositions professionnelles et environnementales (fabrication, usinage de composites, usure des produits au cours de leur cycle de vie...) dont il est nécessaire d'évaluer les risques. Dans ce contexte, l'INRS a récemment été sollicité pour évaluer la toxicité des fibres Nicalon™ composées de multiples filaments contenant des β -cristaux ultra-fins de carbure de silicium inclus dans une matrice amorphe. En raison de l'absence de données spécifiques sur ce produit, l'expertise toxicologique s'est basée sur les propriétés particulières des fibres monocristallines appelées whiskers. Cet article présente l'état des connaissances sur la toxicité de plusieurs types d'entre eux présents sur le marché : les whiskers de carbure de silicium, d'octatitanate de potassium, d'oxyde de tungstène et de sulfate de magnésium. La portée des résultats expérimentaux est discutée de même que les conséquences en termes de prévention.

En résumé

Dans le cadre de la substitution de l'amiante et de la nécessité pour les industriels de développer des matériaux à haute performance, de nouvelles fibres monocristallines, appelées whiskers, sont mises sur le marché. Ces fibres ont une résistance mécanique exceptionnelle et une très bonne tenue à haute température, ce qui les rend très intéressantes pour créer des matériaux composites à matrice métallique à partir de divers matériaux comme les carbures de silicium et de tungstène, l'oxyde de titane...

Des expositions professionnelles et environnementales sont susceptibles de survenir lors de leur cycle de vie or les données relatives aux effets potentiels sur la santé humaine sont peu nombreuses. Ces dernières proviennent exclusivement d'études toxicologiques chez l'animal ou *in vitro*. Elles semblent démontrer une biopersistance, une cytotoxicité et un potentiel inflammatoire, fibrogène et cancérigène qui nécessitent une vigilance accrue pour la santé des travailleurs et la mise en place de moyens de prévention dans le but de limiter l'exposition respiratoire.

Les whiskers ou trichites sont des fibres monocristallines de quelques centaines de nanomètres à quelques microns de diamètre et de quelques microns à plusieurs centimètres de long.

Ils ont été découverts aux États-Unis dans les années soixante. D'une résistance mécanique exceptionnelle et d'une très bonne tenue à haute température, ces microfibrilles sont très intéressantes pour créer des matériaux composites à matrice métallique à partir de divers matériaux comme les carbures de silicium et de tungstène, l'oxyde de titane... [1]. Si les whiskers de carbure de silicium, du fait de leur coût très élevé, sont généralement réservés à des applications industrielles de haute technologie, notamment dans le secteur aéronautique et aérospatial (tuyères de réacteur, corps de propulseurs...), d'autres peuvent au contraire être utilisés à plus grande échelle comme produits de substitution à l'amiante (matériaux de friction, composites, isolants...) [2]. Les principales données toxicologiques publiées concernent les whiskers de carbure de silicium, d'octatitanate de potassium, d'oxyde de tungstène et de sulfate de magnésium.

S. MALARD*, S. BINET**

* Département Études et assistance médicales, INRS

** Département Polluants et santé, INRS



Documents pour le Médecin du Travail
N° 129
1^{er} trimestre 2012

Whiskers de carbure de silicium et fibres Nicalon™

La question de la toxicité des fibres de carbure de silicium (SiC) est très complexe du fait de la diversité de ces fibres et des nombreux paramètres qui sont susceptibles d'influencer leurs effets toxiques.

Les whiskers de carbure de silicium sont des monocristaux purs en forme d'aiguille dont le diamètre est inférieur à 5 µm et le rapport longueur/diamètre supérieur à 3. Ceci est important d'un point de vue toxicologique, puisque la morphologie des fibres (longueur, diamètre, forme, rapport longueur/diamètre), leurs propriétés physico-chimiques (teneur en carbone, silicium et oxygène, impuretés métalliques), leurs propriétés de surface ainsi que leur degré de cristallinité sont des critères qui vont conditionner les paramètres toxicocinétiques (fraction déposée, site de déposition au niveau des voies respiratoires, translocation, clairance) et la réactivité biologique.

Les études de toxicocinétique réalisées chez l'animal mettent en évidence qu'en cas d'exposition par voie respiratoire, les whiskers se déposent préférentiellement au niveau des jonctions bronchioles-alvéoles [3]. À partir de ce site de déposition, ils peuvent être phagocytés par les macrophages alvéolaires ou subir une translocation vers l'interstitium pulmonaire, les ganglions lymphatiques médiastinaux ou la plèvre. Une partie des whiskers se dépose également au niveau bronchique. À ce niveau, ce sont les cellules ciliées de l'épithélium bronchique qui assurent la clairance des voies respiratoires. Il est à noter que la clairance des particules et des fibres au niveau bronchopulmonaire fait appel à des mécanismes saturables. Au final, la biopersistance des whiskers de carbure de silicium est élevée [3 à 6].

Les tests *in vitro* sur différentes lignées cellulaires mettent en évidence des effets cytotoxiques dose-dépendants, comparables voire supérieurs à ceux observés dans le cas de l'amiante [7 à 13].

Dans une étude réalisée sur des rats pendant 13 semaines, l'inhalation de différentes concentrations de whiskers de carbure de silicium (0, 630, 1 750 et 7 300 fibres.mL⁻¹ ; diamètre moyen 0,55 +/- 0,2 µm ; longueur moyenne 10 +/- 11 µm) a entraîné dans les 3 groupes exposés une augmentation du poids des poumons, des lésions inflammatoires et des épaissements des parois bronchiolaires, alvéolaires et pleurales, des fibroses pleurales focales et une hyperplasie des ganglions lymphatiques. Une relation dose-effet a été mise en évidence [3].

Une autre étude par inhalation réalisée sur des rats pendant 1 an, comparant les effets à long terme de fibres de carbure de silicium, d'amosite et de verre (1 000 fibres.mL⁻¹ ; majorité des fibres de longueur < 5 µm ; inhalation 7 h/jour, 5 j/semaine) a mis en évidence des lésions de fibrose et des tumeurs malignes pulmonaires ainsi que des mésothéliomes pleuraux uniquement dans le cas des fibres de carbures de silicium et d'amosite [14]. Seuls quelques adénomes pulmonaires étaient observés dans le cas des microfibrilles de verre. Les fibres d'amosite entraînaient plus de tumeurs pulmonaires mais moins de mésothéliomes que les fibres de carbure de silicium. La même équipe a également étudié les effets des whiskers de carbure de silicium, des fibres d'amosite et des microfibrilles de verre chez le rat par voie intrapéritonéale (injection unique d'1 milliard de fibres de longueur ≥ 5 µm). Des mésothéliomes péritonéaux ont été observés chez 22 des 24 rats exposés aux whiskers de carbure de silicium, chez 21 des 24 rats exposés aux fibres d'amosite et chez 8 des 24 rats exposés aux microfibrilles de verre [6]. L'incidence élevée des mésothéliomes dans cette étude, en particulier dans le groupe des rats exposés aux microfibrilles de verre, illustre le caractère extrêmement sensible des études réalisées par voie intra-péritonéale. Il est indispensable d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats. Ce type de protocole expérimental permet d'étudier le potentiel toxique de différentes fibres de façon comparative chez l'animal mais les effets observés ne peuvent être directement extrapolés à l'homme. Dans une autre étude réalisée chez le rat, l'injection intrapleurale directe de whiskers de carbure de silicium entraînait plus de mésothéliomes pleuraux (pour 2 des 3 échantillons testés) que dans le cas de l'amiante de type crocidolite [15].

Plusieurs cas de fibrose et de cancers pulmonaires ont été rapportés chez des travailleurs employés à la production de carbure de silicium [16 à 19]. Des fibres de carbure de silicium associées à des corps ferrugineux étaient retrouvées dans les tissus pathologiques [20]. La relation de cause à effet semblait claire. Les études épidémiologiques publiées dans les secteurs de la production de carbure de silicium et la fabrication d'abrasifs synthétiques reposent quant à elles sur des données insuffisantes pour pouvoir établir un lien incontestable entre l'exposition aux fibres de carbure de silicium et les effets observés, en l'occurrence des fibroses et des cancers pulmonaires [21 à 28]. Les principales limites sont le manque de données concernant la caractérisation des expositions, la présence de co-expositions notamment à de la silice cristalline ainsi que la petite taille des effectifs étudiés.

Les caractéristiques des fibres de carbure de silicium n'ont cessé d'évoluer depuis les années soixante-dix du fait de la nécessité de développer des produits

possédant des propriétés thermo-mécaniques bien spécifiques (résistance, stabilité thermique...). Par exemple, les fibres Nicalon™, développées par la société Nippon Carbon Co., ont été progressivement supplantées par d'autres fibres telles que Hi-Nicalon™, moins riches en oxygène résiduel issu de l'opération de réticulation et de plus grande cristallinité, et, plus récemment, par les Hi-Nicalon™ de type S dotées d'une composition en carbure de silicium stœchiométrique (le rapport en nombre d'atomes C/Si est de 1/1) et d'une cristallinité encore supérieure. Ainsi, ces fibres sont utilisables comme renforts de composites soumis à des contraintes thermiques élevées avec des températures proches voire supérieures à 1 400 °C. Ceci est un exemple illustrant la grande diversité des fibres de carbure de silicium. La fibre Nicalon™ est une fibre composée de multiples filaments de β -cristaux ultrafins de carbure de silicium associés à une matrice amorphe de silicium, de carbone et d'oxygène. Elle peut être traitée en surface par différentes substances organiques telles que l'alcool polyvinylique. Le diamètre des filaments est d'environ 14 μm . Il n'y a pas de donnée publiée sur la toxicité des fibres Nicalon™. La plupart des informations disponibles concerne la toxicité des whiskers de carbure de silicium.

Compte tenu de l'absence d'information toxicologique disponible concernant les fibres Nicalon™, une caractérisation fine des expositions portant à la fois sur les fibres elles-mêmes mais également sur les produits libérés lors de l'usinage des composites semble indispensable. Les fibres Nicalon™, du fait de leur taille, sont peu susceptibles de se déposer au niveau des alvéoles pulmonaires et de migrer vers la plèvre. La probabilité de survenue d'effets pleuraux paraît de ce fait *a priori* très faible. L'hypothèse d'une émission de particules submicroniques lors de l'usinage de composites doit par contre être vérifiée. Dans ce cas, une fraction importante de l'aérosol généré pourrait atteindre le poumon profond. Une translocation pleurale d'un certain nombre de particules pourrait alors survenir. Des éléments d'information sur leur morphologie, leur chimie et leur réactivité de surface ainsi que sur la présence éventuelle de β -cristaux de carbure de silicium libres seraient utiles. La présence d'espèces réactives de l'oxygène, d'impuretés métalliques ou de monocristaux ultrafins isolés pourrait être péjorative : elle ferait en effet craindre, comme dans le cas des whiskers de carbure de silicium, la possibilité de survenue d'effets de stress cellulaire oxydatif, d'une cytotoxicité ainsi que d'effets inflammatoires, fibrogènes et cancérigènes pulmonaires ou pleuraux.

Whiskers d'octatitanate de potassium

Du fait de leurs propriétés physiques particulières (grande résistance mécanique et thermique), les whiskers d'octatitanate de potassium ont été développés dans de nombreux secteurs industriels pour des applications très diverses. On peut notamment citer des matériaux de friction (en substitution à l'amiante dans les garnitures de freins), des revêtements de surface thermorésistants, des composites (renforts de matières plastiques), des matériaux d'isolation, des filtres haute précision...

Du point de vue toxicologique, les fibres monocristallines d'octatitanate de potassium sont, après les fibres de carbure de silicium, les whiskers qui ont fait l'objet du plus grand nombre de publications scientifiques. Il n'y a aucune étude épidémiologique disponible sur la toxicité de ce type de fibre chez l'homme. La plupart des données publiées est issue d'études expérimentales chez l'animal, réalisées par des équipes japonaises avec des échantillons de fibres présentes sur le marché (Fybex™, PT1™, TISMO™...).

In vitro, les données sont en faveur d'une cytotoxicité importante des whiskers d'octatitanate de potassium sur différentes lignées de macrophages [7, 29, 30].

L'administration intrapéritonéale de whiskers d'octatitanate de potassium chez des rats, dont l'objectif était d'évaluer quantitativement le risque de mésothéliome, a mis en évidence, 2 ans après l'exposition, une incidence cumulée de mésothéliomes péritonéaux de 77 % pour une dose de 10 mg et de 20 % pour une dose de 5 mg. Le risque de cancer était estimé 4 fois moins important que dans le cas du chrysotile et 10 fois moins que dans celui des whiskers de carbure de silicium [31].

Chez le rat, la plupart des études réalisées par instillation intratrachéale unique de 2 mg de whiskers d'octatitanate de potassium a mis en évidence des dépôts de collagène localisés et une réaction inflammatoire pulmonaire précoce caractérisée par une alvéolite à l'examen histopathologique, l'augmentation de la cellularité dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et l'augmentation de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL1 alpha, IL6 et TNF alpha par les macrophages alvéolaires. Les études comparatives par rapport à la crocidolite et à la silice cristalline suggèrent un potentiel fibrogène plus faible des whiskers d'octatitanate de potassium [32 à 37].

Chez le hamster, un épaississement de la plèvre viscérale a été observé 2 ans après l'instillation intratrachéale de whiskers d'octatitanate de potassium (diamètre moyen = 0,36 μm ; longueur moyenne = 7,17 μm ;

dose administrée = 2 mg/semaine pendant 5 semaines). Cet épaississement était significativement plus important que dans le cas de l'administration de plusieurs autres types de fibres (crocidolite, amosite, laine de roche, whiskers de sulfate de magnésium et de sulfate de calcium, fibres de verre, de carbone et de métaphosphate). Aucune lésion tumorale n'était associée à l'exposition aux whiskers d'octatitanate de potassium [38, 39].

Dans une étude réalisée chez le rat par inhalation pendant 4 semaines de whiskers de type PT1™ (diamètre aérodynamique médian en masse = 1,6 µm ; longueur moyenne = 2,2 µm ; diamètre moyen = 0,33 µm) à la concentration de 102 +/- 21 mg.m⁻³, l'examen histopathologique a mis en évidence, 1 an après la fin de l'exposition, des agrégats de macrophages chargés de fibres dans les régions sous-pleurale et péri-broncholaire ainsi que des signes minimes de fibrose. Il faut toutefois noter que la surcharge pulmonaire occasionnée par les doses massives utilisées limite la portée des résultats de cette étude [40].

Des rats ont été exposés par inhalation pendant 13 semaines (6h/jour, 5 j/semaine) à des whiskers de type TISMO™ (longueur moyenne comprise entre 2,7 et 2,8 µm ; diamètre moyen compris entre 0,45 et 0,48 µm) aux concentrations de 0, 10 et 100 mg.m⁻³. Après 13 semaines d'exposition à la dose de 10 mg.m⁻³, une légère fibrose était présente au niveau des sacs alvéolaires et des alvéoles adjacentes, avec prolifération fibroblastique et hyperplasie des pneumocytes de type II. Des microgranulomes ainsi qu'une bronchiolisation alvéolaire étaient également observés. Ces signes étaient plus prononcés à la dose de 100 mg.m⁻³ [41].

Dans une étude plus ancienne, des fibres de type Fybex (longueur moyenne = 6,7 µm ; diamètre moyen = 0,2 µm) ont été administrées par inhalation à des rats, des hamsters et des cochons d'Inde pendant 3 mois (6 h/jour, 5 j/semaine) à des concentrations comprises entre 0,039 et 0,37 mg.L⁻¹ (2,9 à 41,8 millions de fibres de longueur > 5µm.L⁻¹ d'air). L'examen histopathologique, réalisé 15 à 24 mois après la fin de l'exposition, a mis en évidence le fait que les fibres courtes (< 5 µm) étaient phagocytées par les macrophages alvéolaires tandis que les fibres longues l'étaient par les cellules géantes. Des signes de fibrose pulmonaire étaient constatés. Ceux-ci, plus importants chez les rats, étaient localisés au niveau des bronchioles, des sacs alvéolaires et des alvéoles adjacentes. Du point de vue toxicocinétique, les macrophages chargés en fibres pénétraient dans les circulations lymphatique et sanguine pulmonaires puis étaient transportés vers les

ganglions lymphatiques trachéobronchiques et médiastinaux avant de rejoindre la circulation générale. Un transfert direct depuis les ganglions médiastinaux vers le tissu adipeux était également observé, de même que la présence de cellules géantes au niveau du foie et d'autres organes. Chez les hamsters, un cas de mésothéliome pleural était observé dans chacun des 3 groupes d'exposition (2,9 ; 13,5 et 41,8 millions de fibres.mL⁻¹), alors qu'il n'y en avait aucun parmi les animaux témoins. D'après les auteurs, le nombre de cas de mésothéliomes est trop faible pour pouvoir tirer des conclusions définitives sur le potentiel cancérigène des fibres Fybex mais le lien avec l'exposition ne peut toutefois pas être exclu [42].

Des rats ont été exposés par inhalation à des whiskers de type PT1™ (longueur moyenne = 3,4 µm ; diamètre moyen = 0,44 µm) pendant 1 an (6 h/jour, 5 j/semaine) à la concentration de 2,2 +/- 0,7 mg.m⁻³ (111 +/- 34 fibres.mL⁻¹). La demi-vie d'élimination n'a pas pu être calculée dans cette étude compte tenu du fait que les fibres étaient très persistantes dans le poumon. Du point de vue histopathologique, des signes minimes de fibrose pulmonaire étaient observés, 3 jours, 3 mois et 12 mois après la fin de l'exposition. Aucune tumeur maligne n'était notée, mais 3 adénomes et une métaplasie squameuse étaient présents chez les rats exposés. D'après les auteurs, la biopersistance élevée de ces fibres s'explique par leur faible solubilité, par la persistance des whiskers longs dans la paroi alvéolaire et par la difficulté qu'ont les macrophages ayant phagocyté les whiskers courts à migrer vers le système lymphatique et l'ascenseur mucociliaire. La charge pulmonaire dans cette expérimentation était assez élevée, calculée à 2,4 +/- 0,7 mg. Ceci contribue à la persistance pulmonaire des whiskers par saturation des mécanismes de clairance [40, 43].

Au total, les données expérimentales disponibles montrent que les whiskers d'octatitanate de potassium semblent pouvoir entraîner une inflammation pulmonaire significative en cas d'exposition par voie respiratoire. Le potentiel fibrogène et cancérigène semble assez faible. Les informations concernant la cytotoxicité et la biopersistance de ces fibres doivent toutefois inciter à la prudence en terme d'extrapolation des données animales à l'homme. Enfin, il n'y a pas d'étude chez l'homme permettant d'étayer le profil toxicologique.

Whiskers de sulfate de magnésium

Les whiskers de sulfate de magnésium sont notamment utilisés pour renforcer des matières plastiques et des caoutchoucs. On peut aussi en retrouver en tant que charge dans certaines peintures et adhésifs époxy.

Il existe très peu de données sur la toxicité de ces fibres.

Des rats ont été exposés par inhalation à des whiskers de sulfate de magnésium commerciaux de type MOS-HIGE™ selon deux protocoles d'administration différents : 6 h/jour, 5 j/semaine pendant 4 semaines d'une part et pendant 1 an d'autre part. Deux classes granulométriques de ces fibres ont été testées dans chaque protocole : des fibres courtes (4,9 µm de long et 0,31 µm de diamètre en moyenne) et longues (12 µm de long et 0,44 µm de diamètre en moyenne). Les doses administrées étaient en moyenne respectivement de 2,3 mg.m⁻³ et 4 mg.m⁻³ pour les whiskers courts et longs dans l'étude subchronique, et respectivement de 1,1 et 1,4 mg.m⁻³ pour les whiskers courts et longs dans l'étude chronique. Sur le plan histopathologique, des adénomes pulmonaires et des tumeurs extra-pulmonaires (adénome et carcinome hépatocellulaire, adénome du pancréas, adénome pituitaire, fibrome et fibrosarcome) étaient observés chez les animaux exposés dans l'étude chronique mais il n'y avait pas de différence significative par rapport aux animaux non-exposés. Les auteurs expliquent ces résultats négatifs par la faible biopersistance des whiskers de sulfate de magnésium du fait de la dissolution rapide des fibres dans les fluides biologiques. Selon eux, peu de whiskers étaient encore présents dans les poumons des rats 24 heures après l'exposition. Cette hypothèse était étayée par une étude complémentaire par instillation intratrachéale chez le hamster où la demi-vie d'élimination pulmonaire, déterminée en mesurant les concentrations de magnésium dans les poumons à différents moments, était de l'ordre de 17 minutes [44].

Dans une autre étude réalisée chez le hamster, près de la moitié des animaux (9/20) exposés par voie intratrachéale à 10 mg (2 mg par semaine pendant 5 semaines) de whiskers de sulfate de magnésium présentait des lésions tumorales, 2 ans après la fin de l'exposition. Sur l'ensemble des tumeurs, seuls 2 mésothéliomes étaient identifiés. Un épaississement de la plèvre viscérale était également constaté [38, 39].

Ces données disponibles sur la toxicité des whiskers de sulfate de magnésium sont contradictoires. Il faut cependant noter la très faible biopersistance de ces fibres même si la relation entre une faible biopersistance

et une diminution du risque de fibrogenèse/cancérogenèse est insuffisamment documentée dans la mesure où il existe d'autres facteurs de risque tels que la réactivité de surface, la capacité à générer des espèces réactives de l'oxygène et les contaminants.

Whiskers d'oxyde de tungstène

Les métaux frittés à base de carbure de tungstène, du fait de leur dureté et de leur résistance à la chaleur, sont notamment utilisés dans la fabrication d'outils coupants (scies, forêts, fraises...) et de pièces de machines outils soumises à une usure importante. Dans ce secteur industriel, la réduction en phase gazeuse du trioxyde de tungstène en tungstène métal peut conduire à la formation de fibres d'oxyde de tungstène et en particulier de formes monocristallines. Plusieurs études anciennes concernant l'aspect des matériaux au cours des procédés de fabrication ont en effet mis en évidence des structures fibreuses sans pour autant qu'il existe de lien direct avec des expositions professionnelles [45]. Plus récemment [46 à 49], des whiskers d'oxyde de tungstène ont été identifiés dans l'atmosphère de travail d'une usine de production de métaux durs. Toutes les fibres étaient respirables et environ 80 % d'entre-elles avaient un diamètre inférieur à 0,3 µm. L'hypothèse de la responsabilité des whiskers d'oxyde de tungstène dans la survenue des pneumoconioses touchant les travailleurs dans ce secteur industriel a alors été soulevée.

D'un point de vue toxicologique, les informations publiées sont très peu nombreuses, même encore aujourd'hui. Elles sont issues d'expérimentations réalisées exclusivement *in vitro* [45]. Celles-ci ont montré que comparativement aux fibres de crocidolite, les fibres d'oxyde de tungstène (longueur moyenne = 23,9 µm ; diamètre moyen = 0,96 µm) ont une plus grande capacité à générer des radicaux hydroxyles et possèdent une plus grande cytotoxicité. Ces effets, plutôt péjoratifs n'ont pour autant pas été étayés par d'autres études. Des données sur la biopersistance pulmonaire de ces fibres et leurs effets *in vivo* à long terme chez l'animal seraient précieuses. Par ailleurs, il est à noter que les manifestations respiratoires telles que les rhinites, les asthmes et les alvéolites fibrosantes observées chez les travailleurs dans le secteur de la production des métaux durs sont classiquement attribuées au cobalt présent en particulier dans les métaux frittés à base de carbure de tungstène [50].

Bilan des connaissances toxicologiques et portée des résultats

L'essentiel des données toxicologiques publiées sur les whiskers concerne les fibres de carbure de silicium et d'octatitanate de potassium. Concernant les fibres monocristallines d'oxyde de tungstène et de sulfate de magnésium, aucune conclusion ne peut être tirée en raison de données insuffisantes et parfois contradictoires. Le profil toxicologique des whiskers de carbure de silicium apparaît péjoratif au vu des données issues de l'expérimentation animale et des tests *in vitro*. Ces fibres sont très biopersistantes et cytotoxiques. Elles possèdent un potentiel inflammatoire, fibrogène et cancérigène important au niveau pulmonaire et pleural en cas d'exposition par voie respiratoire. Chez l'animal, ces effets sont équivalents voire supérieurs à ceux de l'amiante. Les whiskers d'octatitanate de potassium sont également très biopersistants et cytotoxiques. Pourtant, les études animales ne mettent en évidence qu'un faible potentiel fibrogène et cancérigène.

Ceci illustre bien le fait qu'il est très difficile d'évaluer *a priori* la toxicité d'une fibre. De nombreux paramètres relatifs à la particule et au sujet exposé sont susceptibles d'influencer les effets biologiques. Certains auteurs proposent comme déterminants principaux de la cancérigénicité des fibres, leur durabilité au niveau pulmonaire (dépendant de la solubilité dans les fluides biologiques et de l'efficacité des mécanismes de clairance pulmonaire) et leurs caractéristiques dimensionnelles (longueur > 20 µm et diamètre < 1 µm [51]). Cependant, le degré de cristallinité, la surface spécifique, les propriétés de surface, notamment l'activité radicalaire, jouent probablement aussi un rôle dans les interactions avec les milieux biologiques. Cette liste de déterminants n'est certainement pas exhaustive et la part de responsabilité de chacun d'eux dans la toxicité des fibres est une question encore non élucidée.

En l'absence de données épidémiologiques conclusives, l'interprétation des études expérimentales nécessite des précautions compte tenu notamment des différences qui existent entre l'appareil respiratoire humain et celui des différentes espèces animales utilisées à visée expérimentale (taille et mode de division des voies aériennes, composition cellulaire de l'épithélium...). Les paramètres de déposition et de clairance des fibres sont dépendants de l'espèce considérée et les résultats des différentes études ne sont pas forcément comparables. L'effet lié à la surcharge pulmonaire est également à prendre en compte dans l'interprétation des résultats des études. La saturation des mécanismes

de clairance pulmonaire influence la biopersistance des fibres et augmente en conséquence la probabilité de survenue d'effets à long terme.

La biodisponibilité est enfin un élément important dans l'évaluation du danger des fibres. Un filament ultrafin de carbure de silicium n'aura par exemple pas les mêmes effets biologiques à l'état libre ou s'il est inclus dans une matrice amorphe. Cette remarque prend tout son sens dans le cadre d'expositions professionnelles à des poussières libérées lors de l'usinage de composites.

Conclusion

Les données toxicologiques existantes sur les fibres monocristallines, bien que peu nombreuses, doivent inciter à la prudence. En particulier, les informations issues de l'expérimentation animale sur les whiskers de carbure de silicium sont en faveur d'une toxicité importante notamment en ce qui concerne le potentiel fibrogène et cancérigène au niveau pleural et pulmonaire : chez l'animal, ces effets sont équivalents voire supérieurs à ceux de l'amiante. Cependant, il est à ce jour impossible de prédire avec précision les effets toxiques des différents types de whiskers compte tenu du fait que les déterminants de leur toxicité sont imparfaitement connus. Les recherches dans ce domaine doivent se poursuivre.

Les whiskers ne sont pas classés réglementairement au niveau européen. Aucune valeur limite d'exposition professionnelle n'est par ailleurs disponible en France concernant ces fibres.

Dans ce contexte d'incertitude et en attendant des informations toxicologiques complémentaires, la démarche de prévention des risques doit se baser sur la mise en place de mesures techniques et organisationnelles visant à limiter les expositions professionnelles au niveau le plus bas possible. Les modalités du suivi médical des salariés potentiellement exposés aux fibres monocristallines ne sont pas fixées réglementairement. Les recommandations sur la prévention des risques liés à l'inhalation des fibres d'amiante et sur le suivi médical des salariés potentiellement exposés peuvent servir de référence en étant adaptées au contexte. La consignation et la traçabilité des données médicales et d'expositions sont fondamentales et doivent être assurées. La réalisation d'études de filière pourrait permettre de faciliter le repérage des expositions.

Enfin, il paraît souhaitable de réserver l'utilisation de ces fibres à quelques applications de haute technicité comme dans les secteurs aéronautique et aérospatial, où les expositions professionnelles seraient réduites au minimum par des procédures de travail sé-

curisées. Il semble prudent d'éviter leur dissémination à plus large échelle, notamment comme produits de substitution à l'amiante. Dans le cas contraire, ceci pourrait constituer dans l'avenir un réel problème de

santé publique (émission de fibres lors du vieillissement des produits ou lors d'opérations d'usinage, gestion des déchets...).

Points à retenir

Les whiskers sont des microfibrilles monocristallines possédant une résistance élevée aux contraintes mécaniques et thermiques. Ils sont utilisés en particulier pour la fabrication de composites à matrice métallique à usage spécifique ou comme fibres de substitution à l'amiante.

Des expositions professionnelles sont possibles lors de la production et également lors de l'usinage de certains composites.

Les données sur la toxicité des fibres monocristallines sont peu nombreuses et issues exclusivement d'études expérimentales réalisées chez l'animal et de tests in vitro.

Les whiskers de carbure de silicium ont un profil toxicologique péjoratif : ils sont biopersistants, cytotoxiques et possèdent un potentiel inflammatoire, fibrogène et cancérogène au niveau pulmonaire et pleural en cas d'exposition par voie respiratoire.

Les profils toxicologiques des whiskers sont imparfaitement connus et il est difficile d'extrapoler les données expérimentales à l'homme.

Dans l'attente de données complémentaires sur les effets des whiskers sur la santé humaine, des mesures de prévention doivent être mises en place visant à limiter les expositions professionnelles au niveau le plus bas possible.

Bibliographie

- [1] ENIAFE-EVEILLARD MB, LODDE B, SAWICKI B, DEWITTE JD – Matériaux composites. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-541-B-30. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2009 : 12 p.
- [2] BIGNON J, HABERT C, REDJAL Y – Inventaire des fibres de substitution à l'amiante. *Arch Mal Prof*. 2000 ; 61 (2) : 75-94.
- [3] LAPIN CA, CRAIG DK, VALERIO MG, MCCANDLESS JB ET AL. – A subchronic inhalation toxicity study in rats exposed to silicon carbide whiskers. *Fundam Appl Toxicol*. 1991 ; 16 (1) : 128-46.
- [4] AKIYAMA I, OGAMI A, OYABU T, YAMATO H ET AL. – Pulmonary effects and biopersistence of deposited silicon carbide whisker after 1-year inhalation in rats. *Inhal Toxicol*. 2007 ; 19 (2) : 141-47.
- [5] AKIYAMA I, OGAMI A, OYABU T, YAMATO H ET AL. – Clearance of deposited silicon carbide whisker from rat lungs inhaled during a 4-week exposure. *J Occup Health*. 2003 ; 45 (1) : 31-35.
- [6] MILLER BG, SEARL A, DAVIS JM, DONALDSON K ET AL. – Influence of fibre length, dissolution and biopersistence on the production of mesothelioma in the rat peritoneal cavity. *Ann Occup Hyg*. 1999 ; 43(3) : 155-66.
- [7] LIPKIN LE – Cellular effects of asbestos and other fibers: correlations with in vivo induction of pleural sarcoma. *Environ Health Perspect*. 1980 ; 34 : 91-102.
- [8] BIRCHALL JD, STANLEY DR, MOCKFORD MJ, PIGOTT GH ET AL. – Toxicity of silicon carbide whiskers. *J Mater Sci Lett*. 1988 ; 7 (4) : 350-52.
- [9] VAUGHAN GL, JORDAN J, KARR S – The toxicity, in vitro, of silicon carbide whiskers. *Environ Res*. 1991 ; 56 (1) : 57-67.
- [10] VAUGHAN GL, KENNEDY JR, TRENTLY SA – The immediate effects of silicon carbide whiskers upon ciliated tracheal epithelium. *Environ Res*. 1991 ; 56 (2) : 178-85.
- [11] JOHNSON NF, HOOVER MD, THOMASSEN DG, CHENG YS ET AL. – In vitro activity of silicon carbide whiskers in comparison to other industrial fibers using four cell culture system. *Am J Ind Med*. 1992 ; 21 (6) : 807-23.
- [12] SVENSSON I, ARTURSSON E, LEANDERSON P, BERGLIND R ET AL. – Toxicity in vitro of some silicon carbides and silicon nitrides: whiskers and powders. *Am J Ind Med*. 1997 ; 31 (3) : 335-43.
- [13] CULLEN RT, MILLER BG, DAVIS JM, BROWN DM ET AL. – Short term inhalation and in vitro tests as predictors of fiber pathogenicity. *Environ Health Perspect*. 1997 ; 105 (Suppl 7) : 1235-40.
- [14] DAVIS JM, BROWN DM, CULLEN RT, DONALDSON K ET AL. – A comparison of methods of determining and predicting the pathogenicity of mineral fibers. *Inhal Toxicol*. 1996 ; 8 (8) : 747-70.



[15] JOHNSON NF, HAHN FF – Induction of mesothelioma after intrapleural inoculation of F344 rats with silicon carbide whiskers or continuous ceramic filaments. *Occup Environ Med.* 1996 ; 53 (12) : 813-16.

[16] DUFRESNE A, LOOSEREWANICH P, HARRIGAN M, SÉBASTIEN P ET AL. – Pulmonary dust retention in a silicon carbide worker. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1993 ; 54 (6) : 327-30.

[17] HAYASHI H, KAJITA A – Silicon carbide in lung tissue of a worker in the abrasive industry. *Am J Ind Med.* 1988 ; 14 (2) : 145-55.

[18] MASSÉ S, BÉGIN R, CANTIN A – Pathology of silicon carbide pneumoconiosis. *Mod Pathol.* 1988 ; 1 (2) : 104-08.

[19] FUNAHASHI A, SCHLUETER DP, PINTAR K, SIEGSMUND KA ET AL. – Pneumoconiosis in workers exposed to silicon carbide. *Am Rev Resp Dis.* 1984 ; 129 (4) : 635-40.

[20] DUFRESNE A, LOOSEREWANICH P, ARMSTRONG B, INFANTE-RIVARD C ET AL. – Pulmonary retention of ceramic fibers in silicon carbide (SiC) workers. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1995 ; 56 (5) : 490-98.

[21] BUGGE MD, KJUUS H, MARTINSEN JI, KJAERHEIM K – Cancer incidence among short- and long-term workers in the Norwegian silicon carbide industry. *Scand J Work Environ Health.* 2010 ; 36(1) : 71-79.

[22] ROMUNDSTAD P, ANDERSEN A, HALDORSEN T – Cancer incidence among workers in the Norwegian silicon carbide industry. *Am J Epidemiol.* 2001 ; 153 (10) : 978-86.

[23] INFANTE-RIVARD C, DUFRESNE A, ARMSTRONG B, BOUCHARD P ET AL. – Cohort study of silicon carbide production workers. *Am J Epidemiol.* 1994 ; 140 (11) : 1009-15.

[24] WEGMAN DH, EISEN EA – Causes of death among employees of a synthetic abrasive product manufacturing company. *J Occup Med.* 1981 ; 23 (11) : 748-54.

[25] PETERS JM, SMITH TJ, BERNSTEIN L, WRIGHT WE ET AL. – Pulmonary effects of exposures in silicon carbide manufacturing. *Br J Ind Med.* 1984 ; 41 (1) : 109-15.

[26] MARCER G, BERNARDI G, BARTOLUCCI GB, MASTRANGELO G ET AL. – Pulmonary impairment in workers exposed to silicon carbide. *Br J Ind Med.* 1992 ; 49 (7) : 489-93.

[27] OSTERMAN JW, GREAVES IA, SMITH TJ, HAMMOND SK ET AL. – Work related decrement in pulmonary function in silicon carbide production workers. *Br J Ind Med.* 1989 ; 46 (10) : 708-16.

[28] EDLING C, JÄRVHOLM B, ANDERSSON L, AXELSON O – Mortality and cancer inci-

dence among workers in an abrasive manufacturing industry. *Br J Ind Med.* 1987 ; 44 (1) : 57-59.

[29] SHIBATA K, KUDO Y, TSUNODA M, HOSOKAWA M ET AL. – Magnetometric evaluation of the effects of man-made mineral fibers on the function of macrophages using the macrophage cell line RAW 264.7. *Ind Health.* 2007 ; 45 (3) : 426-36.

[30] FUJINO A, HORI H, HIGASHI T, MORIMOTO Y ET AL. – In-vitro biological study to evaluate the toxic potentials of fibrous materials. *Int J Occup Environ Health.* 1995 ; 1 (1) : 21-28.

[31] ADACHI S, KAWAMURA K, TAKEMOTO K – A trial on the quantitative risk assessment of man-made mineral fibers by the rat intraperitoneal administration assay using the JFM standard fibrous samples. *Ind Health.* 2001 ; 39 (2) : 168-74.

[32] OGAMI A, MORIMOTO Y, MYOJO T, OYABU T ET AL. – Histopathological changes in rat lung following intratracheal instillation of silicon carbide whiskers and potassium octatitanate whiskers. *Inhal Toxicol.* 2007 ; 19 (9) : 753-58.

[33] MORIMOTO Y, TSUDA T, HIROHASHI M, YAMATO H ET AL. – Effects of mineral fibers on the gene expression of proinflammatory cytokines and inducible nitric-oxide synthase in alveolar macrophages. *Ind Health.* 1999 ; 37 (3) : 329-34.

[34] MORIMOTO Y, TSUDA T, YAMATO H, OYABU T ET AL. – Comparison of gene expression of cytokines mRNA in lungs of rats induced by intratracheal instillation and inhalation of mineral fibers. *Inhal Toxicol.* 2001 ; 13 (7) : 589-601.

[35] MORIMOTO Y, OGAMI A, NAGATOMO H, YAMATO H ET AL. – Calcitonin gene-related peptide (CGRP) as hazard marker for lung injury induced by dusts. *Inhal Toxicol.* 2007 ; 19 (3) : 283-89.

[36] TSUDA T, MORIMOTO Y, YAMATO H, NAKAMURA H ET AL. – Effects of mineral fibers on the expression of genes whose product may play a role in fiber pathogenesis. *Environ Health Perspect.* 1997 ; 105 (Suppl 5) : 1173-78.

[37] ISHIHARA Y, KYONO H, KOHYAMA N, OTAKI N ET AL. – Effects of surface characteristics of potassium titanate whisker samples on acute lung injury induced by a single intratracheal administration in rats. *Inhal Toxicol.* 2002 ; 14 (5) : 503-19.

[38] ADACHI S, TAKEMOTO K, KIMURA K – Tumorigenicity of fine man-made fibers after intratracheal administrations to hamsters. *Environ Res.* 1991 ; 54 (1) : 52-73.

[39] ADACHI S, KAWAMURA K, KIMURA K, TAKEMOTO K – Tumor incidence was not related to the thickness of visceral pleural in female Syrian hamsters intratracheally administered amphibole asbestos or manmade fibers. *Environ Res.* 1992 ; 58 (1) : 55-65.

[40] OYABU T, YAMATO H, OGAMI A, MORIMOTO Y ET AL. – The effect of lung burden on biopersistence and pulmonary effects in rats exposed to potassium octatitanate whiskers by inhalation. *J Occup Health.* 2004 ; 46 (5) : 382-90.

[41] IKEGAMI T, TANIGUCHI M, SINGER AW, BROOKER MJ ET AL. – Inhalation toxicity of potassium octatitanate fibers (TISMO) in rats following 13 weeks of aerosol exposure. *Inhal Toxicol.* 2000 ; 12 (5) : 415-38.

[42] LEE KP, BARRAS CE, GRIFFITH FD, WARITZ RS – Pulmonary response and transmigration of inorganic fibers by inhalation exposure. *Am J Pathol.* 1981 ; 102 (3) : 314-23.

[43] YAMATO H, OYABU T, OGAMI A, MORIMOTO Y ET AL. – Pulmonary effects and clearance after long-term inhalation of potassium octatitanate whiskers in rats. *Inhal Toxicol.* 2003 ; 15 (14) : 1421-34.

[44] HORI H, KASAI T, HARATAKE J, ISHIMATSU S ET AL. – Biological effects of inhaled magnesium sulphate whiskers in rats. *Occup Environ Med.* 1994 ; 51 (7) : 492-99.

[45] LEANDERSON P, SAHLE W – Formation of hydroxyl radicals and toxicity of tungsten oxide fibres. *Toxicol In Vitro.* 1995 ; 9 (2) : 175-83.

[46] SAHLE W – Possible role of tungsten oxide whiskers in hard-metal pneumoconiosis. *Chest.* 1992 ; 102 (4) : 1310.

[47] SAHLE W, LASZLO I, KRANTZ S, CHRISTENSSON B – Airborne tungsten oxide whiskers in a hard-metal industry. Preliminary findings. *Ann Occup Hyg.* 1994 ; 38 (1) : 37-44.

[48] SAHLE W, KRANTZ S, CHRISTENSSON B, LASZLO I – Preliminary data on hard metal workers exposure to tungsten oxide fibres. *Sci Total Environ.* 1996 ; 191 (1-2) : 153-67.

[49] SAHLE W, LASZLO I – Airborne inorganic fibre level monitoring by transmission electron microscope (TEM): comparison of direct and indirect sample transfer methods. *Ann Occup Hyg.* 1996 ; 40 (1) : 29-44.

[50] CULLEN MR – Respiratory diseases from hard metal exposure. A continuing enigma. *Chest.* 1984 ; 86 (4) : 513-14.

[51] MILLER BG, JONES AD, SEARL A, BUCHANAN D ET AL. – Influence of characteristics of inhaled fibres on development of tumours in the rat lung. *Ann Occup Hyg.* 1999 ; 43 (3) : 167-79.