Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante

Le groupe d'expertise collective réuni à l'initiative de l'INSERM était composé de :

André Bernard TONNEL, Président
Marcel GOLDBERG, rapporteur
Denis HEMON, rapporteur
Jean BIGNON
Marie-Annick BILLON-GALLAND
Patrick BROCHARD
Jacques BRUGERE
Christian COCHET
Marie-Claude JAURAND
Jean-Claude LAFOREST
Marc LETOURNEUX

Le groupe d'Expertise Collective, au cours de ses travaux, a recueilli les avis de :

Jacques AMEILLE
Henri PEZERAT
Rodolfo SARACCI
Gilles THOMAS
Alain-Jacques VALLERON

Equipe INSERM qui a réalisé l'Expertise Collective

Dominique DOUGUET, chef de projet
Hélène CARTERON, documentaliste
Paul JANIAUD, Directeur du Service Commun d'Expertise Collective (SC 15)
Nicole PINHAS, chargée de la recherche documentaire (INSERM réseau DIC-DOC)

L'expertise Collective INSERM est une modalité de partage et de transfert des connaissances issues des résultats de la recherche. Cette activité trouve sa place naturelle au sein du Département pour le développement du Partenariat Economique et Social dirigé par Mme Francine BELAISCH.

La présente expertise collective a été réalisée par le Service Commun n°15.

Recourant à l'analyse exhaustive de la littérature scientifique mondiale pertinente accessible, par un collectif d'experts, choisis parmi les scientifiques et cliniciens actifs dans le domaine considéré, ou dans des domaines contributifs, elle consiste d'une part en une analyse effectuée devant le groupe par un ou plusieurs spécialistes du champ direct ou non, un découpage de la question posée en plusieurs thèmes ou sous-thèmes, selon un chemin critique, une synthèse et des recommandations.

Les étapes successives sont sous le contrôle permanent du groupe complet ; son président et ses rapporteurs étant chargés de proposer la synthèse à la fin du travail à l'agrément du groupe, ainsi que les propositions et recommandations finales.

L'objectif des travaux d'expertise collective est d'apporter les éclairages nécessaires et scientifiques utiles à la prise de décision.

Pour ce faire, le groupe d'expertise collective « Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante » a cherché à disposer, outre la littérature scientifique internationale, d'informations factuelles et statistiques sur la situation française. Ces données proposées comme éléments contributifs, figurent en annexe du chapitre 8.

L'INSERM souhaite que les travaux effectués dans le cadre de l'expertise collective soient rendus largement accessibles sous la forme appropriée.

Remerciements

Pour avoir accès à certaines informations factuelles et statistiques, l'INSERM a sollicité un certain nombre d'institutions ou d'associations.

Nous remercions pour leurs réponses
l'INERIS
la CNAMTS, Direction des Risques Professionnels (Mr Marié, Mr Lardeux)
l'Association Française de l'Amiante (Mr Hébrard)

Nous remercions pour leur contribution technique
Mr Guillaumet, Directeur du SC2 et ses collaborateurs
le service de reprographie de l'INSERM
Nathalie Lopes, secrétaire de l'U88
et plus généralement les vacataires INSERM qui ont collaboré à la bonne marche technique des travaux du groupe.

Présentation

Le présent ouvrage est « l'édition » des différents textes qui ont été rédigés et discutés lors de l'Expertise Collective. Quelques modifications dans le découpage des chapitres ont été introduites, afin de rendre l'ensemble plus homogène et sa lecture plus logique, tout en évitant certaines redondances.

La coordination éditoriale a été assurée par Marcel Goldberg, Denis Hémon et Dominique Douguet.

Le corps principal de l'ouvrage est consacré à l'analyse des connaissances les plus récentes disponibles concernant les principaux éléments permettant de comprendre les risques pour la santé humaine des différentes circonstances d'exposition à l'amiante :

- rappel du contexte historique, de l'évolution des méthodes de mesure, et des données générales concernant les risques de cancer du poumon et de mésothéliome de la plèvre.

- caractéristiques physico-chimiques de l'amiante, méthodes de métrologie et d'évaluation des expositions individuelles.

- synthèse des principales circonstances d'exposition et des niveaux qui y sont attachés.

- risques de cancer du poumon et de mésothéliome : pour les raisons présentées plus haut, cette partie a été plus largement développée ; elle inclut une revue des mécanismes de la cancérogenèse associée à l'amiante, et une importante section consacrée aux données épidémiologiques. L'accent a notamment été mis sur les éléments permettant de juger des risques à niveaux « faibles » d'exposition, et sur la quantification des risques de cancer du poumon et de mésothéliome, ainsi que sur l'estimation des risques théoriques associé à différentes conditions d'exposition (niveau, durée, âge).

- effets non cancéreux des exposition à l'amiante.

- risques pour d'autres localisations cancéreuses (larynx et localisations extra-thoraciques).

On trouvera à la fin de l'ouvrage la reproduction du rapport de synthèse, tel qu'il a été remis aux ministères ayant commandité l'Expertise Collective, et rendu public en Juillet 1996. Outre un résumé des principaux résultats présentés dans cet ouvrage, le rapport de synthèse comporte une section de recommandations élaborée collectivement.

La rédaction du présent ouvrage intervient plus de 10 ans après que le premier groupe d'expertise mis en place par les autorités gouvernementales des Etats-Unis se soit penché sur l'évaluation des risques pour la santé liés aux expositions à l'amiante et après que cinq autres groupes d'expertise aux Etats-Unis, en Grande Bretagne et au Canada se soient prononcés sur cette même question. Chacun de ces groupes comportait plusieurs spécialistes des risques liés aux expositions à l'amiante et a travaillé pendant de nombreux mois pour procéder à une lecture approfondie et, dans un certain nombre de cas, à une réanalyse statistique complète des travaux publiés. Ces travaux de synthèse ne pouvaient raisonnablement être ignorés et ils ont évidemment joué un rôle important dans la rédaction du présent texte.

1 INTRODUCTION : PRINCIPAUX FAITS CONCERNANT L'EXPOSITION À L'AMIANTE ET LES RISQUES POUR LA SANTÉ

1. Eléments de contexte historique : l'acquisition des connaissances sur les risques liés aux expositions à l'amiante, les réglementations de protection

1.1 Exposition à l'amiante et risque d'asbestose
1.2 1.2 Exposition à l'amiante et risque de cancer du poumon
1.3 Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome
1.4 Risques liés aux expositions à l'amiante et réglementations de protection
1.5 Echelles de variation des niveaux d'exposition à l'amiante, variabilité qualitative des expositions

2. Expositions à l'amiante, risques de cancer du poumon et de mésothéliome ; éléments de contexte épidémiologique

2.1 Risque de cancer du poumon
2.2 Risque de mésothéliome

Références bibliographiques

1 Introduction : principaux faits concernant l'exposition à l'amiante et les risques pour la santé

Dans les pages qui suivent on a dressé un large panorama des principaux faits concernant l'exposition à l'amiante et les risques pour la santé. Ce premier chapitre permet de résumer en quelques pages les éléments de connaissance essentiels, qui sont ensuite développés dans les chapitres suivants de façon détaillée.

1. Eléments de contexte historique : l'acquisition des connaissances sur les risques liés aux expositions à l'amiante, les réglementations de protection

L'énorme accroissement de la production et de l'utilisation d'amiante (figure 1) qui a démarré au début du XXème siècle et ne s'est infléchie qu'à partir des années 70, s'est accompagnée d'une prise de conscience progressive de l'existence d'effets nocifs graves des expositions à l'amiante. Elle a été suivie de la mise en place, elle aussi progressive, de réglementations visant à limiter ces effets. Les différentes étapes de l'acquisition des connaissances sur les effets nocifs des expositions à l'amiante et de la mise en place de réglementations de protection sont résumées ci-dessous.

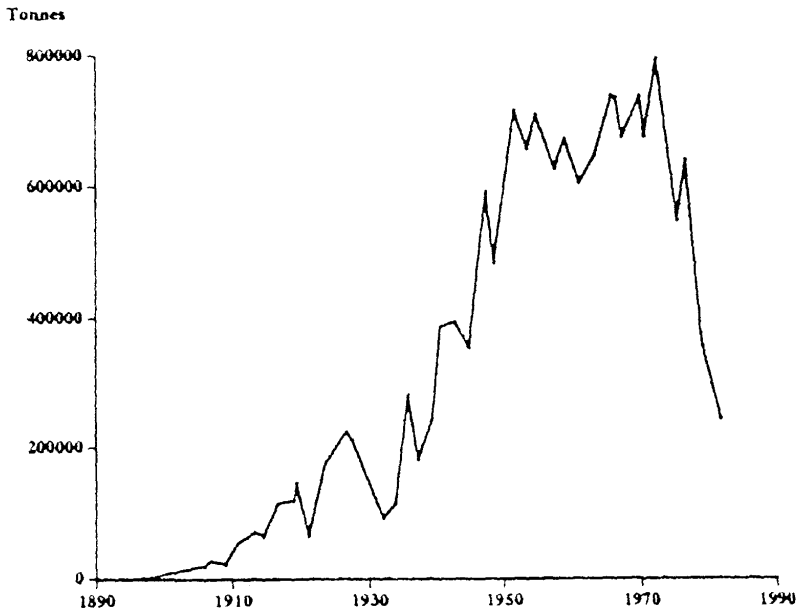


Figure 1 : Evolution de la consommation d'amiante aux Etats Unis (d'après National Research Council, 1984).

1.1. Exposition à l'amiante et risque d'asbestose

Les risques de fibrose pulmonaire sont les premiers à avoir été établis, compte tenu de leur fréquence relativement élevée aux fortes expositions, de leur délai de survenue après le début des expositions (latence) relativement court et des caractéristiques spécifiques de ces fibroses par rapport aux expositions à l'amiante. C'est en 1906 et 1907 qu'ont été décrits pour la

première fois des cas de fibrose pulmonaire chez des sujets exposés à l'amiante. En 1927, le terme d'asbestose était introduit par Cooke, et en 1930 la relation quantitative liant l'exposition cumulée à l'amiante et l'accroissement du risque d'asbestose était décrite. En 1931 la première réglementation visant à réduire de risque d'asbestose a été mise en place, en Grande-Bretagne.

1.2. Exposition à l'amiante et risque de cancer du poumon

La mise en évidence de risques de cancer du poumon liés aux expositions professionnelles à l'amiante n'est intervenue que dans un deuxième temps. Elle était en effet compliquée par différents facteurs : la latence beaucoup plus importante de l'expression de ce risque, la fréquence beaucoup plus faible de ce risque par rapport au risque d'asbestose (aux niveaux d'exposition élevés), l'impossibilité d'identifier la moindre particularité des cas de cancer du poumon observés dans les populations exposées professionnellement à l'amiante et le caractère multifactoriel de cette maladie (liée à la consommation de tabac et à une série de cancérogènes de l'environnement de travail).

Le premier rapport suggérant l'existence d'un lien entre exposition professionnelle à l'amiante et risque de cancer du poumon a été publié par Lynch en 1935. Il notait l'existence d'une association individuelle entre la survenue d'une asbestose et celle d'un cancer du poumon au sein d'une population de travailleurs de l'amiante textile en Caroline du Sud, aux Etats-Unis. De 1934 à 1954, plus de 26 rapports sont publiés, faisant état de 90 cas de cancer du poumon chez des travailleurs de l'amiante. Entre 1954 et 1964, trois études de cohorte viennent confirmer l'existence d'un excès de cancer du poumon chez les mineurs de chrysotile du Québec (Braun), dans une fabrique d'amiante textile de Pennsylvanie (Mancuso) et dans une usine d'amiante ciment du pays de Galles (Elwood). En 1950, Doll montre d'une façon considérée pour la première fois comme rigoureuse que l'exposition professionnelle à l'amiante est responsable d'un accroissement du risque de cancer du poumon dans une population de travailleurs de l'amiante textile à Rochdale, en Grande-Bretagne. Ses conclusions sont confirmées par l'étude de la cohorte des calorifugeurs de la ville de New-York de Selikoff en 1960 et, cette même année, une conférence de l'Académie des Sciences de New-York conclut à la responsabilité de l'exposition professionnelle à l'amiante dans la survenue du cancer du poumon dans les mines d'amiante, dans les chantiers navals et chez les calorifugeurs et les travailleurs de l'amiante textile. Ce n'est cependant qu'à partir de 1967 que sont publiés, avec Enterline, les premiers éléments permettant de quantifier la relation entre le degré d'exposition à l'amiante et l'accroissement du risque de cancer du poumon. En 1972, les premières réglementations sur l'amiante visant à réduire les risques de cancer sont promulguées par l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration), aux Etats-Unis et en 1977 le Centre International de Recherche contre le Cancer de l'O.M.S. classait l'amiante dans la catégorie des « cancérogènes pour l'homme » (IARC Monographs n°14, 1977).

Comme on le verra plus loin, McDonald *et al.* estimaient en 1986 que 7 % des cas de cancer du poumon, chez l'homme, pouvaient être attribués à une exposition professionnelle à l'amiante.

1.3. Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome

Si les risques de mésothéliome chez les sujets exposés à l'amiante ont été les derniers à être établis de façon indiscutable, ceci tient essentiellement à leur latence extrêmement longue (presque toujours plus de 30 ans, souvent 40 ou 50 ans), au caractère rarissime de cette

maladie dans les populations sans exposition d'origine professionnelle ou naturelle à l'amiante et à la difficulté d'établir le diagnostic de mésothéliome primitif de façon solide.

Les premières éléments relatifs à l'existence d'un risque de mésothéliome associé à l'exposition professionnelle à l'amiante ont été fournis par Wagner en 1960 chez les mineurs de crocidolite d'Afrique du Sud. Dans les années qui ont immédiatement suivi, des observations similaires ont été faites Grande-Bretagne et au Canada chez les ouvriers ayant fabriqués des filtres de masques à gaz et aux Etats-Unis dans les fabriques de filtres de cigarettes. Il est également très vite devenu évident qu'un risque de mésothéliome pouvait être observé dans le secteur de l'amiante textile et un risque particulièrement élevé chez les ouvriers des chantiers navals et chez les calorifugeurs. En 1977, le Centre International de Recherches contre le Cancer considérait que l'amiante était cancérogène chez l'homme tant du fait d'un accroissement du risque de cancer du poumon que de celui d'un accroissement du risque de mésothéliome (IARC Monographs n°14, 1977).

La mortalité due aux mésothéliomes, avant tout pleuraux, augmente de 5 à 10 % par an depuis 1950 (peut être même avant) chez les hommes (les données les plus complètes sur les tendances proviennent des Etats-Unis, du Canada, du Royaume Uni et des pays scandinaves). Cette même augmentation est également observée en France (Ménégoz *et al.*, 1996) et elle essentiellement due, selon toute vraisemblance, aux expositions professionnelles qui ont prévalu au cours des 40 dernières années dans les pays industrialisés.

1.4. Risques liés aux expositions à l'amiante et réglementations de protection

Depuis la mise en place des premières mesures réglementaires en 1931 en Grande-Bretagne, les valeurs limites maximales d'exposition professionnelle promulguées dans de nombreux pays ont été progressivement réduites. Plus tardivement, l'utilisation de certaines formes d'amiante a été interdite dans certains pays, et de toute forme d'amiante dans certains autres (au moment de la rédaction de ce rapport, c'est notamment le cas de 7 pays européens : l'Allemagne, le Danemark, la Hollande, l'Italie, la Norvège, la Suède et la Suisse).

Aux Etats-Unis, la première des recommandations de l'ACGIH (« American College of Governmental Industrial Hygienists ») date de 1946. Elle visait à limiter le risque d'asbestose et recommandait une valeur limite de 5 mppcf millions de particules par pied cube (environ 15 f/ml). En 1969, cette valeur était réduite à 2 mppcf (environ 6 f/ml). En 1972 elle était à nouveau réduite à 5 f/ml par l'OSHA (« Occupational Safety and Health Administration »), puis à 2 f/ml en 1976. En 1983, l'OSHA adoptait une valeur limite d'exposition professionnelle de 0,5 f/ml, identique pour les amphiboles et le chrysotile.

En France (Laforest, 1995), la première valeur moyenne d'exposition professionnelle sur 8 h (VME) a été adoptée en 1977 et était de 2 f/ml. Elle a ensuite été progressivement réduite et la VME professionnelle actuelle, instaurée début 1996, est de 0,3 f/ml sur 8 h pour le chrysotile (il est prévu dans les texte que cette valeur soit ramenée par la suite à 0,1 f/ml) et de 0,1 f/ml sur 1 h pour les amphiboles. Parallèlement, des mesures réglementaires ont été adoptées pour les expositions dites « passives » rencontrées dans les bâtiments. Le flocage des bâtiments, massivement utilisé à partir de 1960, a été interdit en France en 1978. La réglementation adoptée en 1996 (décret du 7 Février 1996) considère que les expositions à 5 F/l ou moins ($\leq$ 0,005 f/ml) sont admissibles dans les bâtiments, que les expositions supérieures ou égales à 25 F/l ($\geq$ 0,025 f/ml) nécessitent la mise en œuvre de travaux de correction et que les valeurs intermédiaires nécessitent un régime de surveillance renforcée.

1.5. Echelles de variation des niveaux d'exposition à l'amiante, variabilité qualitative des expositions

Au fur et à mesure que les risques liés aux expositions à l'amiante étaient établis et faisaient l'objet de réglementations et de mesures préventives, les préoccupations se sont progressivement déplacées des situations professionnelles à « fortes » expositions permanentes (industries de la production et de la transformation de l'amiante) aux expositions professionnelles « actives » liées à l'utilisation de l'amiante (expositions parfois moins fortes, parfois discontinues) puis aux expositions professionnelles « passives » liées au travail sur des matériaux contenant de l'amiante (expositions le plus souvent sporadiques, parfois élevées). Parallèlement, on s'est préoccupé des expositions environnementales liées à l'existence de contaminations d'origine industrielle (zones minières, installations industrielles de transformation de l'amiante) et des expositions « para-professionnelles » et domestiques liées à la cohabitation avec des personnes exposées professionnellement. Ce sont enfin les expositions environnementales « passives » liées à l'existence d'une pollution par l'amiante dans des bâtiments publics ou privés, et les expositions environnementales d'origine naturelle qui ont été considérées.

Ces diverses circonstances d'exposition diffèrent à de nombreux points de vue : nature géologique des fibres ou mélanges de fibres d'amiante en cause, caractéristiques morphologiques des fibres (liées notamment au type géologique des minerais et aux procédés industriels de transformation des fibres qui peuvent modifier sensiblement la morphologie de celles-ci), niveau des expositions, fréquence des expositions au cours du temps (expositions sporadiques, discontinues mais régulières, permanentes), nombre annuel d'heures d'exposition, âges de la vie auxquels ces expositions peuvent être rencontrées.

Esmen *et al.* (1990) ont publié une revue systématique des informations sur les expositions issues des études épidémiologiques sur les risques de cancer dans les populations exposées à l'amiante. Les tableaux 1 et 1 bis**,** empruntés à cette revue, ne concernent qu'une partie limitée des fibres d'amiante qu'on peut rencontrer en milieu industriel ; ils indiquent cependant la très grande variété géologique et morphologique des fibres et mélanges de fibres auxquelles peuvent être exposées les populations humaines en fonction de la provenance géologique des minerais et des procédés de transformation industriels de ceux-ci. Elmes (1994) précise qu'en ce qui concerne les amphiboles, c'est surtout la crocidolite qu'on a utilisé en Europe et principalement l'amosite en Amérique du Nord.

Tableaux 1 et 1bis. D'après Esmen et al. (1990)

Variabilité des caractéristiques morphologiques des fibres d'amiante en fonction de la provenance géologique des minerais et des procédés de transformation.

Tableau 1 : Catégories de fibres en fonction des dimensions des fibres

Catégories	Longueur (µm)	Diamètre (µm)	Remarques
Type 0	<2	--	fragments
Type 1	>2	< 3.5	respirable
Type 2	>5	< 0.1	translocable
Type 3	>10	> 0.15	trachéobronchique
Type 4	>100	>8	extrathoracique

Tableau 1bis : Catégories de fibres d'amiante dans l'air ambiant

Variété d'amiante survenue estimée et procédé de transformation	selon la catégorie de fibres (en %)				
	0	1	2	3	4
Amosite					
Ensachage	42	58	0.19	6.8	0
Anthophyllite					
Mine	25	75	0.15	14.4	0
Moulins	16	84	0.03	19	0
Ensachage	7	87	0.05	47.5	0
Chrysotile					
Ensachage	77	23	0.86	0.9	0
Textile	58	42	5.4	1.0	0
Crocidolite					
Mine	78	22	1.2	0.8	0
Stockage du minerai	72	28	-	-	-
Broyage	76	24	-	-	-
Ensachage	71	29	1.5	0.8	0
Déversement	81	19	0.5	0.1	0
Mélange	70	30	-	-	-
Découpe	93	7	-	-	-

** les catégories réfèrent au tableau 1*

La compilation réalisée par Esmen donne par ailleurs des informations essentielles sur les niveaux d'exposition respectivement rencontrés lors d'expositions professionnelles, environnementales et dans des bâtiments commerciaux et scolaires.

Les mesures d'exposition professionnelle recensées par Esmen *et al.* (1990) vont de un dixième à plusieurs centaines voire quelques milliers de fibres par millilitre :

650 à 1500 f/ml	travail dans la mine, mine de crocidolite
270 à 370 f/ml	travail à la surface, mine de crocidolite
200 à 400 f/ml	désisolation thermique, chantiers navals, crocidolite
8,8 f/ml	isolation thermique, chantiers navals, crocidolite
8 à 260 f/ml	opérations diverses, mines et traitement des minerais detrémolite/anthophyllite
4 à 8 f/ml	chrysotile, « drywall taping »
3,5 à 27 f/ml	« processing », chrysotile
1,7 à 16,6 f/ml	mines et traitement des minerais de chrysotile
0,1 à 2000 f/ml	diverses opérations, chantiers navals (amosite, chrysotile, crocidolite)
0,04 à 0,4 f/ml	réparateurs de freins, chrysotile

Les mesures d'exposition à l'amiante dans des bâtiments scolaires et publics recensées par Esmen (mesures en f/ml) varient de quelques millièmes à quelques centièmes de f/ml :

0,0083 f/ml	écoles, chrysotile
0,00065 f/ml	écoles, amphiboles
0,0 à 0,022 f/ml	maisons, fibres mixtes
0,0 à 0,04 f/ml	bâtiments publics, fibres mixtes

Enfin, les expositions environnementales (mesurées en ng/m^3 et converties en f/ml en utilisant un facteur de conversion de 30 000 ng/m^3 pour 1 f/ml) recensées par Esmen *et al.* (1990) varient de quelques dix millièmes à quelques dixièmes de fibres par millilitre :

900 à 4700 ng/m^3 (0,03 à 0,16 f/ml)	sous le vent d'une décharge, amosite
500 à 2000 ng/m^3 (0,017 à 0,067 f/ml)	sous le vent d'une usine, amosite
12 à 800 ng/m^3 (0,0004 à 0,027 f/ml)	sous le vent d'une décharge, chrysotile
10 à 50 ng/m^3 (0,0003 à 0,0017 f/ml)	air ambiant, chrysotile
3 à 5 ng/m^3 (0,00010 à 0,00017 f/ml)	bruit de fond rural, chrysotile
1 à 8 ng/m^3 (0,00003 à 0,00027 f/ml)	bruit de fond urbain, chrysotile
0,3 à 5,3 ng/m^3 (0,00001 à 0,00018 f/ml)	dans une aire de loisirs, amiante

S'agissant d'expositions professionnelles cumulées à l'amiante, les graphiques de Omenn *et al.* (1986), rappellent que les cohortes qui ont permis de modéliser les risques de cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée à l'amiante présentaient des expositions cumulées allant de 0 à 400 f/ml x année.

2. Expositions à l'amiante, risques de cancer du poumon et de mésothéliome ; éléments de contexte épidémiologique

2.1. Risque de cancer du poumon

Contrairement au cas du mésothéliome, il n'existe aucun doute sur l'existence de cancers du poumon en dehors de toute exposition (professionnelle ou non) à l'amiante. Depuis le début du siècle, le taux d'incidence du cancer du poumon a connu une croissance impressionnante dans tous les pays industrialisés où celle-ci a pu être déterminée. En France, les taux bruts de mortalité par cancer du poumon étaient respectivement de 68,1 cas/100 000 et par an chez les hommes et de 9,7 cas/100 000 et par an chez les femmes en 1990 (INSERM, 1993). Pour les deux sexes, ces taux de mortalité varient sensiblement avec l'âge : extrêmement faibles jusqu'à 30 ans tant chez les hommes que chez les femmes, ils atteignent les valeurs élevées de 393,6 cas/100 000 et par an chez les hommes de 75 à 80 ans et de 41,1 cas/100 000 et par an chez les femmes de la même tranche d'âge (tableau 2).

Tableau 2 : Taux de mortalité pour toutes les causes, par tumeurs malignes de la trachée, des bronches et du poumon et par tumeur de la plèvre en France, en 1990, chez les hommes et chez les femmes (INSERM, 1993). Les taux de mortalité sont donnés en nombres de décès pour 100 000 personnes et par an.

Hommes				Femmes		
Classe d'âge (années)	Mortalité toutes causes	Tumeurs malignes de la trachée des bronches et du poumon (a)	Tumeurs malignes de la plèvre (b)	Mortalité toutes causes	Tumeurs malignes de la trachée des bronches et du poumon (a)	Tumeurs malignes de la plèvre (b)
0 - 1	854,1	0,5	-	632,2	-	-
1 - 4	44,9	0,1	-	31,2	-	-
5 - 9	20,5	0,1	-	16,3	-	-
10 - 14	22,0	-	-	15,8	-	-
15 - 19	78,9	0,1	-	32,9	-	-
20 - 24	150,9	-	0,1	42,7	0,1	0,0
25 - 29	162,6	0,3	0,1	54,1	0,1	-
30 - 34	184,9	2,1	0,1	66,1	0,7	0,0
35 - 39	239,6	7,9	0,3	98,1	1,3	0,1
40 - 44	327,6	21,6	0,6	134,6	3,5	0,2
45 - 49	487,3	49,5	1,7	207,3	5,3	0,5
50 - 54	746,8	83,3	1,4	303,0	9,8	0,9
55 - 59	1152,2	143,8	3,9	440,2	14,2	1,1
60 - 64	1721,5	219,8	6,5	635,9	24,0	1,7
65 - 69	2422,7	283,9	7,0	950,9	28,4	2,2
70 -7 4	3536,3	324,4	9,3	1593,3	32,7	3,7
75 -7 9	5896,0	393,6	15,8	3099,5	41,1	3,2
80 - 84	9735,2	408,9	18,7	5984,8	47,2	7,4
85 et plus	18546,5	368,0	18,4	14719,1	48,1	5,3
Ensemble	987,1	68,1	2,2	870,9	9,7	0,9

(a) Code 162 de la 9ème révision de la classification internationale des causes médicales de décès (CIM9)
(b) Code 163 de la CIM9

Parmi les facteurs de risque reconnus comme des cancérogènes pulmonaires certains pour l'homme par le Centre International de Recherches sur le Cancer figurent la consommation de tabac et toute une série de substances, mélanges complexes et situations de travail (IARC Monographs, Supplement 7, 1987). Si l'épidémie de cancers du poumon qui s'est développée dans tous les pays industrialisés depuis le début du siècle trouve l'essentiel de son origine dans la généralisation de la consommation de tabac, il ne fait également aucun doute que l'exposition professionnelle à l'amiante contribue de façon tout à fait significative non seulement à l'existence de risques élevés de cancer du poumon dans certaines populations professionnelles mais encore à l'augmentation séculaire de la mortalité par cancer du poumon elle-même (IARC Monographs n° 14, 1977). Ainsi, McDonald *et al.* (1986) considéraient en 1985 qu'on pouvait attribuer 7 % des décès masculins par cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante.

Cette estimation est en accord avec les observations rassemblées depuis par Vineis *et al.* (1991) qui ont passé en revue de façon systématique toutes les études cas-témoins sur le cancer du poumon, publiées jusqu'à 1989, réalisées en population générale et comportant des

informations précises sur la consommation de tabac et l'histoire professionnelle. Parmi les 16 études ainsi recensées (publiées de 1978 à 1988), 5 fournissent des informations assez précises sur l'histoire de l'exposition professionnelle à l'amiante pour leur permettre d'estimer le pourcentage de cas de cancer du poumon attribuables à cette exposition (tableau 3).

Tableau 3 : Estimations des pourcentages de risque de cancer du poumon attribuables aux expositions professionnelles à l'amiante dans les 5 études cas-témoins sélectionnées par Vineis et al. (1991).

Études	Nombre de cas	Nombre de témoins	% Cas exposés	% Risque attribuable
Pannett *et al.*,1985, UK	312	312	2 %	0,6 %
Vena *et al.*, 1985, USA	1002	1119	5 %	3,9 %
Hinds *et al.*, 1985, USA	261	444	5 %	4,6 %
Damber *et al.*, 1987, Suède	589	582	17 %	10,0 %
Martischnig *et al.*, 1977, UK	201	201	29 %	16,6 %

Selon les études, le pourcentage de risque de cancer du poumon attribuable à l'exposition professionnelle à l'amiante varie d'environ 0,5 % à 15 %, le principal facteur de variation de ce pourcentage étant, selon les auteurs, la variation de la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante d'une population à l'autre.

2.2. Risque de mésothéliome

Les informations sur les tendances séculaires de la mortalité due aux mésothéliomes pleuraux et péritonéaux proviennent pour l'essentiel des Etats-Unis, du Canada, du Royaume Uni et des pays scandinaves et ne peuvent être considérées comme fiables que depuis 1950 (McDonald, 1993 et rapport HEI-AR,1991). Depuis cette date, cette mortalité augmente de 5 à 10 % par an chez l'homme, essentiellement du fait d'une augmentation de la mortalité due aux mésothéliomes pleuraux. Par ailleurs, il existe des contrastes géographiques d'incidence importants entre pays et entre régions d'un même pays. On a ainsi observé des valeurs de mortalité par mésothéliome pleural particulièrement élevées dans les sites miniers d'Afrique du Sud et d'Australie, en Turquie centrale où existe une importante contamination d'origine naturelle par l'érionite, dans les villes portuaires d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord où l'industrie des chantiers navals est particulièrement développée.

Des données françaises récemment publiées (Ménégoz *et al.*, 1996) montrent que l'incidence du mésothéliome augmente actuellement de 25 % tous les trois ans dans notre pays, le nombre de cas pouvant être évalué à environ 700 à 800 à l'heure actuelle.

L'existence d'un accroissement du risque de mésothéliome dû aux diverses fibres d'amiante a été solidement établi (IARC Monographs n° 14, 1977). La proportion de personnes affectées a été élevée partout où la crocidolite a été prédominante : chez les mineurs d'Afrique du Sud et d'Australie, dans les fabriques américaines de filtres de cigarettes, dans les usines d'amiante textile utilisant de la crocidolite, dans les chantiers navals, etc... En termes de métiers, des

risques particulièrement élevés ont été observés chez les calorifugeurs, les ouvriers de la production et de la transformation de l'amiante, dans les chantiers navals, dans les fabriques de filtres de masque à gaz ou de cigarettes.

Le temps de latence qui sépare le début de l'exposition à l'amiante de la manifestation clinique des mésothéliomes est particulièrement long : un nombre infime de cas a été observé moins de 14 ans après début de l'exposition (peut-être aucun), 5 à 10 % des cas seulement se manifestent moins de 20 ans après le début de l'exposition et la médiane du temps de latence est de 30 à 40 ans après le début de l'exposition.

Il semble bien qu'il existe une incidence non nulle du mésothéliome en l'absence de toute exposition professionnelle « identifiée » à l'amiante. Ce point n'est pas facile à établir : l'incidence des mésothéliomes n'a en effet été évaluée qu'à partir des années 1950, c'est à dire 50 ans après le début de l'usage industriel de l'amiante. Il existe cependant des rapports de cas de mésothéliomes antérieurs à cette période (en 1870 et peut être en 1767). Si l'on considère que les valeurs de l'incidence des mésothéliomes observée dans les années 50 représentent l'incidence de base de cette tumeur, on trouve une valeur de 1 à 2 cas/million/an tant chez les hommes que chez les femmes. Enfin, les mésothéliomes, bien que rarissimes avant l'âge de 20 ans, même dans les régions du monde où existe une exposition environnementale qui commence dès la naissance, existent néanmoins avant l'âge adulte et on estime cette incidence à 1 cas pour 10 millions d'habitants et par an en dessous de l'âge de 20 ans aux Etats-Unis.

De nos jours, l'incidence des mésothéliomes augmente de 5 à 10 % par an dans les pays industrialisés, notamment en France, et cette augmentation est essentiellement due, selon toute vraisemblance, aux expositions professionnelles à l'amiante qui ont prévalues au cours des 40 dernières années dans ces pays.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

CORN M, CRUMP K, FARRAR DB, LEE RJ, MCFEE DR. Airborne concentrations of asbestos in 71 school buildings. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1991, **13** : 99-114.

DAMBER L, LARSSON LG. Occupation and male lung cancer : a case-control study in Northern Sweden. *Br J Ind Med*. 1987, **44** : 446-53.

ELMES P. Mesotheliomas and chrysotile. *Ann Occup Hyg*. 1994, **38** : 547-553, 415.
ENTERLINE PE. Extrapolation from occupational studies : a substitute for environmental epidemiology. *Environ Health Perspect*. 1981, **42** : 39-44.

ESMEN NA, ERDAL S. Human occupational and nonoccupational exposure to fibers. *Environ Health Perspect*. 1990, **88** : 277-286.

GIBBS GW. The assessment of exposure in terms of fibres. *Ann Occup Hyg*. 1994, **38** : 477-487, 409-10.

HEALTH EFFECTS INSTITUTE - ASBESTOS RESEARCH : *Asbestos in Public and Commercial Buildings : A literature review and synthesis of current knowledge*. Cambridge, MA, 1991.

HINDS W, KOLONEL LN, LEE J. Application of a job-exposure matrix to a case-control study of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1985, **75** : 193-97.

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. International Agency for Research on Cancer. Lyon. 1977, Vol 14.

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity : An updating of IARC Monographs Vol 1 to 42. International Agency for Research on Cancer. Lyon. 1987, Suppl. 7.

INSERM. Statistiques des causes médicales de décès. Lion J., Hatton F., Maguin P., Maujol L. (Eds), INSERM. 1993.

LIPPMANN M. Asbestos exposure indices. *Environ Res*. 1988, **46** : 86-106.

MARTISCHNIG KM, NEWELL DJ, BARNSLEY WC, COWAN WK, FEINMANN EL, OLIVER E. Unsuspected exposure to asbestos and bronchogenic carcinoma. *Br Med J*. 1977, **1** : 746-49.

MCDONALD JC. Epidemiology of pleural cancer. *In* : *Prevention of respiratory diseases*, Hirsch A, Goldberg M, Martin JP, Masse R (Eds). Marcel Dekker Inc. New York. Basel. Hong Kong. 1993

MCDONALD JC. Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environ Health Perspect*. 1985, **62** : 319-28.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Epidemiology of asbestos-related lung cancer.*In* : *Asbestos-related malignancy*. Grune &Stratton. pp 57-79, 1986.

MCDONALD JC, MCDONALD AD, ARMSTRONG B, SEBASTIEN P. Cohort study of mortality of vermiculite miners exposed to tremolite. *Br J Ind Med*. 1986, **43** : 436-444.

National Research Council (NRC) : *Asbestiform fibers*. Non-occupational Health Risks Committee on non-occupational health risks of asbestiform fibers. National Research Council, National Academy Press, Washington, DC. 1984.

OMENN GS, MERCHANT J, BOATMAN E, DEMENT JM, KUSCHNER M, NICHOLSON W, PETO J, ROSENSTOCK L. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect*. 1986, **70** : 51-56.

PANNETT B, COGGON D, ACHESON ED. A job-exposure matrix for use in population-based studies in England and Wales. *Br J Ind Med*. 1985, **42** : 777-83.

PETO J, DOLL R, HERMON C, BINNS W, CLAYTON R, GOFFE T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg*. 1985, **29** : 305-355.

VENA JE, BYERS TE, COOKFAIR D, SWANSON M. Occupation and lung cancer risk. An analysis by histologic subtypes. *Cancer* 1985, **56** : 910-17.

VINEIS P, SIMONATO L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation : a systematic approach. *Arch Environ Health*. 1991, **46** : 6-15.

2 Rappels sur la nature physico-chimique des fibres d'amiante, leurs principales utilisations et leur comportement aéraulique

1. Minéralogie

1.1. Nature, origine
1.2. Structure cristalline

2. Propriétés physico-chimiques

3. Principales utilisations de l’amiante

3.1. Production de l'amiante
3.2. Produits industriels
3.2.1. Secteur de la construction
3.2.2. Autres secteurs

4. Comportement aéraulique des fibres d’amiante

Références bibliographiques

2.Rappels sur la nature physico-chimique des fibres d'amiante, leurs principales utilisations et leur comportement aéraulique

1. Minéralogie

1.1. Nature, origine

Le terme « amiante » recouvre une variété de silicates hydratés formés naturellement au cours du métamorphisme des roches et qu'une opération mécanique appropriée transforme en fibres minérales utilisables industriellement. On distingue fondamentalement deux variétés d'amiante : la serpentine et les amphiboles. Le minéral à structure cristalline de la roche serpentine est communément nommé chrysotile. Les amphiboles comprennent cinq espèces distinctes : anthophyllites, amosite, crocidolite, actinolite et trémolite chacune différant de l'autre par sa composition chimique comme le montre le tableau l.

Tableau 1 : Les différentes variétés et espèces d'amiante (D'après Kirk - Othmer / Encyclopedia of Chemical Technology (Vol 3) 3 ième édition).

Espèces	N° de registre CAS	Variété	Composition chimique
chrysotile *	12007-29-5	serpentine	3MgO.2SiO2.2H2O
anthophyllite	17068-78-9	amphibole	7MgO.8SiO2.H2O
amosite *	12172-73-5	amphibole	11FeO.3MgO.16SiO2.2 H2O
actinolite	13768-00-8	amphibole	2CaO.4MgO.FeO.8SiO 2.H2O
trémolite	14567-73-8	amphibole	2CaO.5MgO.8SiO2.H2 O
crocidolite *	12001-28-4	amphibole	Na2O.Fe2O3.3FeO.8Si O2.H2O

*Espèces d'amiante d'importance commerciale

Les fibres d'amiante sont des minéraux aux propriétés physiques et chimiques exceptionnelles : ils ne brûlent pas, résistent remarquablement aux diverses agressions chimiques selon les espèces et présentent une résistance mécanique élevée à la traction. Ces propriétés ont favorisé le développement de l'utilisation des fibres d'amiantes sous de multiples formes, pour la fabrication de nombreux produits industriels de grande consommation ou dans la construction des bâtiments.

On utilise l'amiante depuis l'antiquité, certaines applications de ces fibres sous forme de textiles funéraires et de mèches pour l'éclairage sont aujourd'hui mentionnées dans les écrits sur l'amiante. Le développement industriel a été entrepris au XVIIIème siècle par la Russie avec l'exploitation des gisements de l'Oural, l'Italie ayant entrepris au milieu du XIXème siècle l'exploitation et la transformation du chrysotile et de la trémolite. A la même époque, les gisements québécois de Thetford étaient découverts. De nos jours, les principales exploitations minières de chrysotile se situent en Russie et au Canada. La transformation industrielle des amphiboles est plus récente et localisée principalement en Afrique du Sud (crocidolite ou amiante bleu) et plus particulièrement dans le Transwaal qui possède les seuls gisements d'amosite.

1.2. Structure cristalline

La structure cristalline, qui détermine la forme et la taille des fibres, est un élément de différenciation important entre le chrysotile et les amphiboles.

La structure cristalline du chrysotile se présente en couches ou feuilles superposées. Elle repose sur une couche non limitée de silice $(Si_2O_5)n$ dans laquelle tous les tétraèdres de silice pointent dans la même direction. Sur une des faces de cette couche et reliant les tétraèdres de silice, se trouve une couche de brucite, $Mg(OH)_2$ dans laquelle deux groupements hydroxyde sur trois sont remplacés par des atomes d'oxygène aux pointes des tétraèdres. Les anomalies de superposition ainsi que les contraintes internes entre les couches incurvent les couches jusqu'à former des cylindres appelés fibrilles. Ces fibrilles individuelles de chrysotile possèdent un diamètre compris entre 0,02 et 0,03 µm. La microscopie électronique montre que la plupart des fibres de chrysotile présentent une forme cylindrique creuse (voir figure 1). Les rapports longueur sur diamètre des fibres peuvent atteindre l'ordre de 100 :1. Ils sont discutés notamment au chapitre « Métrologie » (chapitre 3).

Figure 1 : Fibres de chrysotile vues en microscopie électronique à balayage (grossissement x 1000) *Crédit photo CSTB*

Les amphiboles comportent deux chaînes ou rubans basés sur des unités de Si_4O_{11} séparés par une bande de sept cations formant l'unité de base. Deux groupes hydroxyde sont rattachés au cation central et sont entièrement contenus dans la structure qui est composée d'un empilement de rubans. La liaison entre rubans est chimiquement faible et les cristaux montrent facilement un clivage parallèle aux rubans. Des substitutions isomorphes mineures peuvent également apparaître avec $A1^{3+}$, Ti^{4+}, K^{+} et Li^{+}. Contrairement au chrysotile, les amphiboles ne présentent pas une fibrille unique comme unité structurelle. Toutes les fibres d'amphibole sont droites et ne présentent pas la courbure typique du chrysotile. En ce qui concerne la taille, les diamètres des amphiboles sont de l'ordre de dix fois plus grands que celui du chrysotile avec des variations importantes d'une variété à l'autre et dans la même variété d'un gisement à l'autre (crocidolite 0,06 µm à 1,2 µm, amosite 0,15 µm à 1,5 µm et anthophyllites de 0,25 à 2,5 µm).

Amiante crocidolite x 1000 (Microscope électronique à balayage) Crédit photo CSTB

Figure 2 : Fibres d'amphiboles vues en microscopie électronique à balayage. (grossissement x 1000) ***Crédit photo CSTB***

2. Propriétés physico-chimiques

Les propriétés de surface des fibres d'amiante ont été étudiées en particulier par rapport au rôle qu'elles jouent dans les dispersions aqueuses, pour la filtration et plus généralement dans les différentes techniques industrielles utilisées pour la fabrication des produits contenant ces fibres. Les fibres de chrysotile ont une charge de surface positive et de ce fait présentent un taux de sédimentation relativement faible. Ceci a notamment conduit les industriels à mélanger le chrysotile avec jusqu'à 40 % d'amphiboles qui possèdent une charge de surface négative, pour la fabrication de l'amiante ciment. Des agents tensioactifs sont désormais utilisés dans le « process industriel » du chrysotile afin de remplacer les amphiboles, depuis l'interdiction de ces dernières.

La composition chimique du chrysotile varie quelque peu suivant les gisements à partir de la composition idéale de $Mg_3(Si_2O_5)(OH)_4$ avec 37-44 % de SiO_2, 39-44 % de MgO et 12-15 % d'H_2O. Le minéral est souvent accompagné d'impuretés liées à des substitutions ou à des inclusions macroscopiques, ces dernières pouvant représenter 20 % en masse, parfois plus. Le fer et l'aluminium sont les impuretés les plus courantes ; les autres sont le calcium, le chrome, le nickel, le manganèse, le sodium et le potassium.
Les compositions chimiques des amphiboles sont plus complexes et plus variables que celle du chrysotile. Les cations dominants sont Mg^{2+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, Na^{+}, et Ca^{2+} (tableau 2)

Tableau 2 : Compositions chimiques typiques des amphiboles (d'après Kirk- Othmer op. cit.).

	Crocidolite %	Amosite %	Anthophyllite %	Actinolite %	Trémolite %
SiO2	49-53	49-53	56-58	51-52	55-60
MgO	0-3	1-7	28-34	15-20	21-26
FeO	13-20	34-44	3-12	5-15	0-4
Fe2O3	17-20			0-3	0-0.5
Al2O3	0-0.2		0.5-1.5	1.5-3	0-2.5
CaO	0.3-2.7			10-12	11-13
K2O	0-0.4	0-0.4		0-0.5	0-0.6
Na2O	4-8.5	trace		0.5-1.5	0-1.5
H2O	2.5-4.5	2.5-4.5	1-6	1.5-2.5	0.5-2.5

.
D'autres impuretés, en particulier de nature organique, peuvent apparaître, aussi bien pour le chrysotile que les amphiboles, au cours du transport ou de la transformation industrielle des fibres.

Toutes les formes d'amiante résistent aux bases fortes, ce qui a facilité leur emploi en association avec le ciment, mais on sait depuis l'origine que le chrysotile est particulièrement sensible aux acides, même faibles, qui réagissent avec les groupements hydroxyles. Les atomes de magnésium sont alors libérés laissant ainsi un résidu de silice.

Les amphiboles présentent en outre une résistance variable aux acides, la crocidolite étant plus résistante que l'amosite et la décomposition s'effectuant par lixiviation des cations qui abandonnent le squelette de silice. Les surfaces spécifiques des amphiboles sont beaucoup plus faibles que celles du chrysotile. La détermination par adsorption gazeuse donne par

exemple une surface spécifique de 3-15 m^2/g pour des fibres de crocidolite à comparer à 30-50 m^2/g pour le chrysotile.

En dépit de leur grande résistance thermique, les différentes formes d'amiante commencent toutes à se décomposer au dessous de 1000 °C. Leur décomposition thermique est progressive et les cinétiques sont propres à chaque espèce. Le chrysotile est complètement déshydroxylé à 800 °C avec formation d'un produit amorphe et de nature complexe. Les principaux produits de décomposition thermique des amphiboles sont le Na-Fe Pyroxène, la magnétite et la silice en phase vitreuse si la transformation s'effectue en l'absence d'oxygène.

En ce qui concerne les propriétés de résistance mécanique, la résistance à la traction varie notablement suivant les espèces d'amphiboles, le chrysotile se trouvant à un niveau intermédiaire. Le classement suivant est admis : crocidolite > chrysotile > amosite > anthophyllite > trémolite > actinolite.

3. Principales utilisations de l'amiante

3.1 Production de l'amiante

A la fin des années 1970, 80 % du chrysotile mondial était produit par le Canada -surtout le Québec- et la Russie, alors que l'essentiel de la crocidolite et de l'amosite provenait de l'Afrique du Sud. D'une manière générale, l'essentiel du tonnage mondial produit se retrouve sous la forme d'amiante-ciment, sauf aux Etats-Unis qui laisse apparaître, toujours à la fin des années 1970, une répartition de l'utilisation assez différente (tableau 3).

Tableau 3 : Répartition de l'utilisation de l'amiante par type de production aux Etats Unis et dans le monde (d'après Kirk-Othmer op. cit.).

Produit	Consommation (USA) %	Consommation mondiale %
amiante-ciment	23-30	65-70
amiante -cartons/papiers	26-38	7-8
dalles de sol	13-21	4-7
matériaux de friction	6-8	2-3
produits de couverture	4-7	2-3
textiles	1-2	1-4
plastiques	1-2	trace-1
divers	12-20	13-15

L'examen de l'évolution de la production mondiale d'amiante de 1987 à 1990 montre un relatif maintien des quantités produites pour la plupart des pays producteurs sauf pour les USA et l'Italie ; la France n'apparaît jamais comme pays producteur d'amiante (tableau 4).

Tableau 4 : Production mondiale d'amiante* (d'après World production of asbestos : Industrial minerals 1992).

	1987	**1990**
Canada	664 546	682 200
Brésil	212 807	210 000

Zimbabwe	193 295	190 000
Chine	144 673	160 000
Afrique du Sud	135 074	147 500
Italie	118 352	20 000
Grèce	60 134	72 500
USA	50 600	17427**
Inde	29 110	37 000
Swaziland	25 925	35 000
Chypre	18 070	-
Yougoslavie	10 964	7 000
Colombie	6 600	8 000
Iran	3 300	3 500
Japon	3 143	3 500
Corée	2 518	2 300
Turquie	806	-
Bulgarie	400	400
Argentine	332	300
Egypte	209	300

* à l'exception de la Russie (ex URSS)
** chiffre pour l'année 1989

3.2 Produits industriels

3.2.1 Secteur de la construction

Amiante-ciment

Composé d'un mélange homogène de ciment et de fibres (environ 10 % de fibres et 90 % de ciment) ce matériau, susceptible de prendre de nombreuses formes et aspects est le matériau le plus utilisé en France dans le second œuvre depuis la fin des années 1960. C'est l'un des matériau de couverture les plus répandus dans le monde ; on a pu dénombrer plus de 400 usines, dont une partie ont été réalisées sur la base de technologies mises au point par la France. Le tableau 5 fait apparaître pour l'année 1984 la répartition sur le marché français des différents produits en amiante-ciment, pour une production qui s'élevait alors à 600 000 tonnes par an. En 1991, la production des 8 usines françaises était de 540 000 tonnes.

Tableau 5 : Répartition des matériaux amiante-ciment (fibres-ciment) en France en 1984. (Charlot-Valdieu et al.,1992).

Répartition des matériaux fibre-ciment sur le marché français	quantité
Couvertures et bardages rapportés de logements individuels et collectifs	12 millions de m^2
Couvertures et bardages de bâtiments industriels, agricoles et du tertiaire	20 millions de m^2
Canalisations de tous diamètres	10 000 km
Divers	40 000 tonnes

Autres produits industriels

D'autres produits manufacturés contenant de l'amiante ont été utilisés dans la construction. Il s'agit principalement de :

- dalles de revêtement de sol dans lesquelles les fibres sont liées dans une matrice synthétique, utilisées depuis la guerre jusqu'à la fin des années 1980 ;
-
- revêtements en vinyle expansé en relief (VER) sur carton d'amiante utilisés dans les années 1970 ;
-
- produits isolants ou ignifuges pour le calorifugeage des chaudières, tuyaux et autres installations thermiques (toiles ou tissus, bourrelets, plaques coquilles en carton d'amiante)
-
- produits d'étanchéité (joints amiante élastomères. garnitures spéciales,...) ;
-
- carreaux de feutre (à base de latex), feutres bituminés (amiante et autres fibres en mélange), et cartons utilisés en remplissage de plafonds, cloisons et portes coupe feu ;
-
- certains enduits ou colles pour revêtements céramiques, dans des textiles pour joints d'étanchéité, et des produits isolants divers.
-

Flocages d'amiante

En dehors des produits industriels utilisés dans la construction des bâtiments, l'amiante a été utilisée sous la forme de flocages destinés à accroître la résistance au feu des structures ou améliorer l'isolation phonique ou acoustique.

La technique de flocage conduit à la réalisation in situ d'un revêtement par projection et collage, sur un support donné, d'un enchevêtrement de fibres agglomérées par un liant (ciment, plâtre,...).

On peut distinguer deux types de flocages plus fréquemment employés : l'un en couche épaisse (> 2 cm environ) veloutée ou duveteuse, de basse densité et souvent friable, l'autre en couche mince (< l,5 cm environ) de type dur de plus haute densité et moins friable. Le premier type de flocage s'obtenait généralement par voie sèche, l'amiante représentant de 50 à 90 % en masse, le second par voie humide avec de 5 à 30 % d'amiante. Les applications de ces flocages ont été multiples :

- protection incendie d'ossatures métalliques (poteaux et poutres) ;

- protection incendie complémentaire sous planchers béton ;
-
- absorption acoustique en plafond et en mur (dans les amphithéâtres ou dans les ateliers bruyants par exemple) ;
-
- correction thermique (quelquefois associée avec protection incendie) en sous face de plancher sur sous-sol par exemple.

Du fait de leur mode de mise en œuvre, dépendant étroitement des conditions d'application et des techniques utilisées, les caractéristiques de durabilité qui en résultent sont fort diverses et rendent aujourd'hui difficile l'évaluation a priori de leur état de dégradation.

3.2.2 Autres secteurs

En dehors du bâtiment, un large éventail de secteurs d'activités a recouru à l'amiante, pour des usages vraisemblablement moins massifs, mais tout aussi variés. Dans l'ordre d'importance décroissante d'utilisation en masse de l'amiante, il y a les cartons et papiers, dont certains se retrouvent dans les bâtiments, les textiles, puis les joints et garnitures de friction, et enfin les produits divers (voir tableau 3)

Une idée assez précise de la variété d'utilisation de l'amiante dans les produits industriels en dehors de ces grandes familles, est donnée par les listes d'interdiction découlant des mises à jour successives de la Directive européenne sur les substances dangereuses (si on admet que ces interdictions visaient des produits effectivement fabriqués). On trouve en particulier, dans le dernier décret de transposition de ce texte dans la réglementation française, les produits suivants (hors secteur bâtiment et construction navale) pour lesquels l'utilisation d'amiante sous forme de chrysotile a été spécifiquement interdite, en plus de l'interdiction générale d'utilisation des amphiboles :

.../...

- les jouets ;

- les produits finis sous forme de poudre vendus au détail au public ;

-

- les articles pour fumeurs, tels que pipes à tabac, porte-cigarettes et porte-cigares ;

- les tamis catalytiques et dispositifs d'isolation des appareils de chauffage utilisant du gaz liquéfié ;

- les filtres pour liquides ;

- les produits de revêtement routier dont la teneur en fibres est supérieure à 2 % ;

- les filtres à air et les filtres pour le transport, la distribution et l'utilisation du gaz naturel ou du gaz de ville ;

- les textiles finis sous la forme pour laquelle ils sont destinés à être fournis à l'utilisateur final, sauf s'ils ont subi un traitement empêchant la libération des fibres ;

- les filtres à usages médicaux (à compter du 1er janvier 1995)
les diaphragmes des cellules d'électrolyse (à compter du 1er janvier 1999)

.../...

Manquent notamment à cette liste, les articles à usage domestique dont les autorités ont annoncés l'interdiction prochaine, comme par exemple les tables et housses à repasser, les grille-pain, les panneaux isolants pour le bricolage et les appareils de chauffage mobile.

4. Comportement aéraulique des fibres d’amiante

La plupart des considérations relatives au comportement aéraulique des fibres ont été établies en vue de caractériser leur pénétration dans les voies respiratoires. La modélisation du devenir des fibres dans l'air, prenant en compte l'activité des sources émettrices et les caractéristiques aérauliques de l'environnement (extérieur ou intérieur) est considérablement moins présente dans la littérature scientifique.

La loi de base utilisée pour décrire le phénomène de décantation particulaire dans un fluide donné est la loi de Stokes qui met en relation le diamètre aéraulique équivalent de la particule, sa vitesse et la viscosité du milieu avec la « force de décantation ». On notera que la description des mécanismes de déposition des fibres dans les voies respiratoires s'améliore en considérant également les paramètres de formes des fibres (diamètre et longueur) ainsi que les lois de la diffusion.

La concentration des fibres dans un environnement donné peut-être modélisée sur la base des variables suivantes :

- débit de la source,
-
- taux de renouvellement de l'air,
-
- vitesse de l'air et turbulence,

- distance par rapport à la source

- caractéristiques aérauliques intrinsèques des fibres ou des agglomérats de fibres.

Pour ce dernier point, des paramètres physiques de l'environnement tels que la teneur en eau de l'air et la température peuvent avoir une influence sur l'agglomération des fibres entre elles et modifier ainsi sensiblement les caractéristiques de la déposition.

Les dimensions très faibles des fibres d'amiante (diamètre aéraulique généralement inférieur à 0,3 μm) leur confèrent des vitesses de décantation très basses. Des transports de fibres sur des distances importantes ont ainsi été documentés (OMS, 1986).

A l'intérieur des bâtiments on pourrait schématiser deux situations extrêmes :

- celle correspondant à une source d'amiante diffuse et continue de faible amplitude, liée par exemple à un matériau en cours de dégradation (flocage). Une telle source ne peut généralement pas être considérée comme véritablement stationnaire, le débit de fibres libérées dépendant de diverses conditions liées à l'activité autour de la source (chocs, courants d'air, vibrations,....). Ceci trouve confirmation en ce que les mesures effectuées sur le terrain ne mettent pas en évidence de relation claire entre l'état de dégradation du matériau et le niveau d'empoussièrement.

- celle d'une source ponctuelle, intermittente et de forte amplitude rendue active par une intervention humaine directe (par exemple travaux sur le matériau contenant de l'amiante).

Dans le premier cas (source diffuse), les concentrations résultantes sont faibles et la métrologie utilisée doit intégrer plusieurs dizaines d'heures de prélèvement dans l'air et ne livre pas de données facilement utilisables en modélisation, compte tenu de la discordance avec le pas de temps de la variation des conditions aérauliques (quelques minutes).

Dans le second cas (source ponctuelle), les concentrations attendues au voisinage de la source rendent a priori possible l'utilisation d'une métrologie continue dans la partie la plus élevée de la gamme (métrologie optique non spécifique -cf chapitre 3). On pourrait donc, dans cette hypothèse, envisager de coupler des mesures aérauliques avec des mesures de concentration en vue de la validation de modèles théoriques vis à vis en particulier des dispositions de délimitation de la zone de travail définie dans le décret 97-98 (section 3).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

KIRK-OTHMER. « Encyclopedia of Chemical Technology Vol 3, 3ème édition. John Wiley and Sons, New York, 1978.

HODGSON AA. « Fibrous silicates » The Royal Institue of Chemistry, London, Lecture, Series n°4, 1965

CHARLOT-VALDIEU C, COPE R. Les mortiers renforcés de fibres d'amiante. Rapport OTEB, CSTB. 1992.

OMS (World Health Organisation) : Environmental Health criteria n° 53 : *Asbestos and other natural mineral fibres*. Genève, 1986.

3 Métrologie

1. Les techniques de mesure d’aujourd’hui

1.1. Echantillonnage
1.2. Méthodes d'analyses

2. Méthodes passées / Méthodes d’aujourd’hui

3. Corrélation entre les différentes techniques

3.1. Méthodes de comptage des particules (compteurs automatiques, impacteurs) et microscopie optique à contraste de phase
3.2. Enregistreur à laser
3.3. Comparaison entre les méthodes microscopiques

3.3.1. Microscopie optique à contraste de phase et microscopie électronique à balayage
3.3.2. Microscopie optique à contraste de phase et microscopie électronique à transmission
3.3.3. Microscopie électronique à balayage et microscopie électronique à transmission

3.4. Comparaison entre la méthode directe et la méthode indirecte en microscopie électronique à transmission
3.5. Comparaison entre les concentrations massiques et les concentrations numériques

4. Interprétation des données

5. Utilisation des mesures anciennes pour la quantification des risques de cancer

Références bibliographiques

3 Métrologie

Il existe très peu de données quantitatives fiables sur les expositions à l'amiante avant 1950, période où l'exposition était beaucoup plus importante que maintenant. De plus, les premières mesures proviennent des contrôles effectués dans les usines d'amiante et évaluent la concentration en particules (millions de particules par pied cube ou particules par ml) sans faire de distinction entre les fibres et les particules non fibreuses. Les premières méthodes et ce jusque dans les années 1960, sont variées et diffèrent d'un pays à l'autre.

En Grande Bretagne, le compteur à particules automatique a été employé mais a été remplacé par le précipitateur thermique où les particules étaient comptées au microscope optique.

Aux Etats-Unis et en Allemagne, les appareils à impaction (midget-impinger Koniomètre) ont été plus largement utilisés avec également une observation des particules au microscope optique. Les données obtenues avec ces instruments incluaient les particules organiques souvent présentes en grande quantité.

En France, l'appareil le plus utilisé mis au point dans les années 1950 par l'Institut National de Recherche Chimique Appliquée (IRCHA) était un appareil de filtration où l'échantillon était obtenu en aspirant un volume d'air connu sur un filtre. La matière organique était éliminée avant l'observation qui était faite au microscope optique. Les résultats étaient exprimés en mg/m^3 et en nombre total de particules par litre.

Après 1950, le comptage des fibres était introduit mais sans coordination et ce n'est que vers 1960 que la méthode du filtre à membrane avec une observation au microscope optique à contraste de phase (MOCP) commença à être utilisée. Puis à partir de 1975 il y a eu standardisation de cette méthode avec la définition d'une fibre et du mode de comptage dans une surface limitée par un réticule de diamètre fixe. C'est cette méthode qui est encore utilisée en hygiène industrielle pour contrôler les empoussièrements dans les établissements où le personnel est exposé à l'action des poussières d'amiante. Elle ne permet pas d'identifier la composition chimique ni d'accéder aux caractéristiques granulométriques des fibres. Elle est réservée au contrôle de l'empoussièrement des lieux de travail où les fibres inorganiques prédominent et ne doit être employée qu'avec une connaissance approfondie des matériaux utilisés qui peuvent être analysés avec d'autres méthodes par exemple la microscopie optique en lumière polarisée et la microscopie électronique. Quand elle est couplée avec un système d'analyse chimique de type spectromètre dispersif en énergie de rayons X (SDEX), cette dernière méthode permet d'identifier des fibres d'amiante. Aussi, compte tenu de la granulométrie de ces fibres et notamment du diamètre moyen (0,03 micron) des fibrilles élémentaires de chrysotile, la microscopie électronique à transmission analytique s'est avérée mieux adaptée pour contrôler l'atmosphère ambiante à l'intérieur des locaux où il y a des matériaux de construction contenant de l'amiante et à l'extérieur à proximité des sources d'émissions ou des sources naturelles.

1. Les techniques de mesure d'aujourd'hui

Elles permettent de contrôler les atmosphères des lieux de travail mais également, ce qui n'était pas le cas auparavant, d'étudier la pollution atmosphérique à l'intérieur des locaux. Il y a eu de nombreuses utilisations de l'amiante dans les bâtiments notamment pour l'isolation thermique et le traitement de surface des structures métalliques, dans les dalles de sol, de

plafonds, dans les cloisons murales et le Fibrociment. Les matériaux peuvent être friables, c'est le cas des flocages et calorifugeages, ou non friables.

Plusieurs aspects importants doivent être considérés pour évaluer une exposition à l'amiante. Ils doivent prendre en compte :

- l'exposition personnelle des individus à risque ou de ceux qui ont une exposition similaire comme les employés de ménage, les travailleurs de maintenance qui peuvent perturber les matériaux contenant de l'amiante et provoquer une augmentation des niveaux de pollution ;

- l'exposition passive des personnes travaillant dans les locaux où il y a des matériaux contenant de l'amiante, comme les employés de bureaux, les enseignants et les étudiants qui peuvent avoir un risque potentiel ;

- l'exposition à distance, reliée à une source qui provient de travaux sur des matériaux contenant de l'amiante. L'évaluation doit permettre de déterminer l'étendue du relargage des fibres dans l'air dans des circonstances spécifiques et de mesurer les pics d'exposition.

1.1. Echantillonnage

La méthode de prélèvement doit tenir compte de ces différents aspects et de la connaissance des effets biologiques des fibres d'amiante. Différentes têtes de prélèvement sont utilisées, cependant l'objectif est d'obtenir un échantillon représentatif sur la surface d'un filtre.

L'échantillonnage le mieux adapté pour déterminer l'exposition des employés de maintenance qui peuvent perturber les matériaux contenant de l'amiante reste le prélèvement individuel utilisé en hygiène industrielle, effectué dans la zone respiratoire des travailleurs, pendant la période qui les expose le plus.

Pour les occupants des bâtiments qui n'ont pas de contact avec les matériaux, les concentrations de fibres dans l'air qu'ils respirent sont plus uniformes. L'échantillonnage le plus représentatif est le prélèvement d'air d'ambiance effectué en une zone fixe, pendant une période longue afin d'obtenir une bonne limite de détection, uniquement aux heures d'activité et d'occupation des locaux pour prendre en compte les effets intermittents de remobilisation des fibres liés à l'activité. En effet, ce facteur d'émission secondaire est déterminant dans le mécanisme d'établissement d'une pollution intérieure à partir d'un matériau contenant de l'amiante. Des mesures effectuées avec et sans activité à l'intérieur des mêmes locaux ont montré des taux de pollution de l'ordre de 10 à 100 fois plus élevés quand il y avait une activité (Sébastien et al., 1979). Ce phénomène a été confirmé par Guillemin et al. (1989), qui ont comparé le profil de la pollution dans des locaux occupés et pendant les congés ou pendant une période de fermeture. D'autres facteurs tels que les mouvements d'air, les vibrations, les variations thermiques peuvent produire des émissions constantes de fibres, de même que les impacts, les dégradations ponctuelles liés aux travaux de maintenance qui sont des sources d'émissions occasionnelles. Ces différentes émissions sont prises en compte dans les prélèvements de longue durée effectués à l'intérieur des locaux.

Pour mesurer les pics d'expositions des individus travaillant au voisinage d'une source d'émission liée à des travaux mais n'étant pas en contact direct, le prélèvement d'ambiance réalisé pendant la période des travaux, dans la zone où ces individus sont présents, semble le

plus adéquat. Cependant, les méthodes utilisées actuellement ne sont pas bien adaptées pour évaluer ce type d'exposition. En effet, cette situation nécessite de faire des prélèvements de courtes durées pendant les travaux et la méthode d'échantillonnage par prélèvements individuels ou d'ambiance comme celle réalisée en hygiène industrielle ne convient pas dans le cas présent, de même que la méthode employée pour évaluer les expositions des occupants des locaux qui nécessite un temps de prélèvement conséquent pour obtenir une bonne représentativité de l'échantillonnage et une bonne sensibilité d'analyse.

1.2. Méthodes d'analyses

La stratégie de mesure doit tenir compte des points suivants :

- L'étendue et la nature des effets sur la santé des fibres d'amiante déposées dans les poumons dépendent du nombre de fibres déposées dans des régions spécifiques du poumon et de leurs propriétés physico-chimiques. Les données importantes à prendre en compte incluent les longueurs, les diamètres, la composition chimique, la durabilité des fibres et les niveaux d'exposition. D'autres particules existent dans l'air si bien que les fibres d'amiante peuvent seulement être présentes à des niveaux de moins d'une partie par million. Le volume total d'air ambiant qui peut être prélevé pour une étude directe par microscopie optique à contraste de phase ou par microscope électronique est limité par les concentrations de ces autres particules. Dans le but d'identifier, de mesurer et de compter les fibres d'intérêt dans les prélèvements d'air, seules les méthodes microscopiques doivent être utilisées.

- Les mesures des concentrations en fibres, notamment celles effectuées dans l'évaluation des expositions professionnelles des employés directement en contact avec les matériaux contenant de l'amiante, sont réalisées au microscope optique à contraste de phase. La résolution d'image de ces microscopes est de l'ordre de 0,2 à 0,3 micron.

- Dans les années plus récentes, des mesures ont aussi été faites avec le microscope électronique à balayage (MEB). En fonction des conditions opératoires, la limite de visibilité des fibres d'amiante au MEB est de l'ordre de 0,15 à 0,2 micron, un système d'analyse chimique peut être couplé avec ce type de microscope.

Cependant, parmi toutes les méthodes microscopiques d'analyse, le microscope électronique à transmission (MET) est l'instrument le plus performant pour détecter, identifier et mesurer les fibres d'amiante. Sa résolution d'image est de 0,0002 micron, bien au-dessus du diamètre des fibres d'amiante les plus fines qui sont approximativement de l'ordre de 0,01 micron. Les différentes formes minéralogiques d'amiante et les fibres minérales « non amiante » peuvent être identifiées sans ambiguïté par une analyse au MET en couplant les caractéristiques morphologiques, cristallographiques (par microdiffraction) et chimiques (par microanalyse) en associant à la microscopie un système d'analyse chimique de type spectromètre dispersif en énergie des rayons X.

1.2.1. Microscopie optique

La méthode du filtre à membrane, avec observation des fibres respirables de diamètre (d) inférieur à 3 microns, de longueur (1) supérieure ou égale à 5 microns et de rapport l/d supérieur à 3, au microscope optique à contraste de phase à un grandissement de x 400, est la méthode standard (Norme AFNOR X43 269, 1991) pour mesurer les expositions en hygiène industrielle. Elle a été utilisée pour obtenir l'index d'exposition dans les études

épidémiologiques et les estimations des risques professionnels. Cependant elle n'est pas bien adaptée pour mesurer la pollution à l'intérieur et l'extérieur des locaux car elle n'est pas capable d'identifier les fibres d'amiante et a une résolution d'image limitée.

1.2.2. Microscopie électronique à balayage

Plusieurs approches ont été utilisées pour analyser les fibres d'amiante dans des prélèvements d'air au microscope électronique à balayage. Cet appareil moins coûteux que le microscope électronique à transmission requiert une préparation plus simple et les fibres peuvent être identifiées dans certaines limites avec un système d'analyse chimique élémentaire. Certains appareils peuvent, à forts grandissements, atteindre des résolutions qui permettraient de détecter les fibres d'amiante ; cependant des considérations autres que la résolution, font que ce type d'appareil n'est pas capable de déterminer correctement l'amiante dans l'air. En effet, la détection des fibres d'amiante sur la surface d'un filtre nécessite une bonne image avec un contraste suffisant. Quand le microscope électronique à balayage est utilisé à fort grandissement, un compromis doit être fait entre la résolution d'image et le signal. Ce compromis conduit, en routine, à obtenir une résolution proche de celle de la microscopie optique. De plus, l'analyse chimique associée avec le microscope électronique à balayage est la seule technique disponible pour identifier les fibres, ce qui en limite l'intérêt, car la composition chimique issue du spectre d'analyse est souvent insuffisante pour distinguer les variétés d'amiante de quelques autres minéraux fibreux.

L'identification définitive des fibres d'amiante nécessite la combinaison des données chimiques avec la cristallographie obtenue seulement par diffraction électronique au microscope électronique à transmission.

La méthode de détermination des concentrations en fibres d'amiante dans l'air utilisant le microscope électronique à balayage est la méthode de référence de l'association internationale de l'amiante (AIA) depuis 1984 et est préconisée par l'association germanique des ingénieurs (Verein deutsche Ingenieure,1985). Le grandissement à utiliser pour effectuer les analyses doit être de l'ordre de x 2000 à 2500 et les fibres à déterminer doivent être plus grandes que 2,5 microns de longueur et 0,2 micron de diamètre. Cette méthode est utilisée en Allemagne et en Suisse pour mesurer la pollution dans l'air ambiant à l'intérieur des locaux.

1.2.3. Microscopie électronique à transmission

La microscopie électronique à transmission donne l'analyse la plus complète pour étudier les fibres d'amiante dans l'air. La très haute puissance de résolution de cette méthode et la possibilité d'accéder à l'identification minéralogique de l'amiante en combinant la diffraction électronique et l'analyse chimique par spectrométrie dispersive en énergie de rayons X font du microscope électronique à transmission la méthode d'excellence pour l'étude de la pollution atmosphérique à l'intérieur des locaux.

Deux méthodes différentes peuvent être utilisées pour la préparation des échantillons. La méthode de transfert direct consiste à préparer directement l'échantillon avec un minimum de perturbation. Ceci nécessite que le prélèvement ne soit pas trop chargé en particules, impliquant une durée d'échantillonnage limitée. La méthode indirecte inclut une phase d'incinération des particules organiques au four à plasma puis une dispersion des particules minérales dans une suspension liquide et une redéposition de cette dispersion sur une membrane intermédiaire. En utilisant des proportions variées de la dispersion liquide, cette

méthode permet de concentrer ou de diluer la matière originale pour donner une charge correcte pour l'analyse. De plus, elle permet d'effectuer des prélèvements de longue durée plus représentatifs et d'avoir une meilleure sensibilité d'analyse.

Le critère de comptage de fibres, la mesure des tailles et les modalités d'identification sont les mêmes pour les deux méthodes.

En France, la norme AFNOR X43 050 sur la détermination de la concentration en fibres d'amiante en microscopie électronique à transmission par la méthode indirecte est préconisée pour la mesure de la pollution par l'amiante à l'intérieur des locaux. Toutes les fibres d'amiante de diamètre inférieur à 3 microns, de longueur supérieure ou égale à 5 microns et de rapport l/d supérieur à 3 sont prises en compte, le grandissement recommandé pour évaluer cette tranche granulométrique est de x10000.

2. Méthodes passées / Méthodes d'aujourd'hui

Les premières études qui prenaient en compte toutes les particules sans faire de distinction entre les fibres et les non-fibres doivent être regardées avec prudence. Les autres méthodes qui ont suivies pour évaluer les expositions aux fibres d'amiante dans l'industrie ont subi des évolutions dans la technique de prélèvement. La standardisation des règles de comptage a conduit à mieux appréhender ce type d'exposition en prenant comme référence les valeurs limites d'expositions moyennées sur 8 heures. Ces valeurs ont diminué au fur et à mesure des connaissances sur les risques sur la santé.

Ces méthodes ne sont pas applicables dans l'environnement général ; en effet, les fibres d'amiante retrouvées dans l'air ambiant des locaux où il y présence de matériaux contenant de l'amiante représentent une faible proportion du nombre de particules et des autres fibres susceptibles d'être présentes (fibres organiques, gypse...). Ainsi, seules les méthodes spécifiques en microscopie électronique permettent de mesurer les expositions passives aux faibles doses et la microscopie électronique à transmission est considérée actuellement comme la méthode de référence en France.

3. Corrélation entre les différentes techniques

3.1. Méthodes de comptage des particules (compteurs automatiques, impacteurs) et microscopie optique à contraste de phase

Les premières données collectées dans les usines d'amiante, exprimées en millions de particules par pied cube (mppcf) ou en particules par ml doivent être converties en fibres par ml (f/ml) pour se référer aux valeurs actuelles de référence. Malheureusement, il n'y a pas de conversion simple possible, les fibres représentant de 3 à plus de 50 % des particules comptées dans les différentes productions (mines, moulins, textile, matériel de friction et amiante ciment). Robock et al. (1984) ont montré qu'il n'existe pas de relation simple entre ces deux méthodes. Tandis que les rapports des moyennes calculées (f/ml/mppcf) provenant de plusieurs industries varient seulement de 3 à 8, ils sont très variables à l'intérieur de chaque industrie. Ainsi, dans le textile le rapport déterminé expérimentalement varie de 1,6 à 11,6 et dans les mines entre 0,5 et 47,4.

Cependant, malgré tous les inconvénients que cela posait, un facteur de conversion moyen a été choisi entre les particules et les fibres. Cette conversion retenue par Doll et Peto (1985)

provient de mesures faites en parallèle en 1977. Une valeur de 35 particules par ml est considérée équivalente à 1 mppc et à 1 fibre par ml.

3.2. Enregistreur à laser

Il existe sur le marché des enregistreurs à laser permettant une lecture directe de la concentration en fibres et qui sont conçus pour être l'équivalent d'un comptage en microscopie optique à contraste de phase, sans possibilité d'identification des fibres.

Une étude comparative (Iles et Shenton-Taylor, 1986) faite avec des enregistrements prélevés avec un FAM (Fibrous Aerosol Monitor) et des comptages en microscopie optique à contraste de phase a été effectuée dans différentes usines de fibro-ciment, de matériel de friction et de textile. La corrélation retrouvée était trop faible pour que le FAM soit considéré comme une méthode de remplacement de la microscopie optique, notamment quand la concentration était inférieur à 1 f/ml. De plus cette étude précise qu'il y a un problème de discrimination entre les particules fibreuses et les non fibreuses dans les situations où d'autres poussières sont présentes avec les fibres. Cette étude conclut que le FAM pourrait toutefois être utilisé pour détecter les changements de concentration de nuages de poussières de composition constante.
Une étude de la pollution atmosphérique par l'amiante à l'intérieur des locaux faite par Guillemin et al. (1989) compare également les deux méthodes. Les auteurs montrent que l'ensemble des résultats trouvés en microscopie optique est plus élevé qu'avec le FAM. Cependant ils considèrent que le FAM a les mêmes limites que la microscopie optique mais nécessite une maintenance soigneuse et des contrôles périodiques. L'avantage de cet appareil sur les autres méthodes vient de sa possibilité d'enregistrer des données dans un intervalle de temps connu, ce qui permet de détecter les périodes de pics d'exposition. Néanmoins, pour obtenir une sensibilité d'analyse correcte, il faut que les prélèvements soient de plusieurs heures.

3.3. Comparaison entre les méthodes microscopiques

3.3.1. Microscopie optique à contraste de phase et microscopie électronique à balayage

Bien que ces deux méthodes aient des résolutions d'image très proches (de l'ordre de 0,2 micron de diamètre), les comparaisons effectuées sur des échantillons d'air en prenant en compte les mêmes critères de taille de fibres (diamètre supérieur à 0,2 micron et longueur supérieure ou égale à 5 microns) ne donnent pas les mêmes résultats. En effet, en microscopie optique il n'est pas possible d'identifier les fibres et seul le facteur de forme est pris en compte, une fibre respirable étant définie comme toute particule ayant un diamètre inférieur à 3 microns et un rapport l/d supérieur à 3. En microscopie électronique à balayage, il est possible d'identifier les fibres d'amiante de cette taille au moyen d'un système d'analyse chimique. De plus, dans les atmosphères où d'autres fibres existent, notamment les fibres organiques qui sont souvent majoritaires à l'intérieur des locaux, les méthodes électroniques qui passent par une destruction de la matière organique par une incinération au four à plasma éliminent ces fibres. Ceci conduit, dans les études comparatives, comme l'ont montré Guillemin et al. en 1989, à donner des résultats pour les fibres totales supérieures ou égales à 5 microns d'au moins un ordre de grandeur plus petit en microscopie électronique à balayage qu'en microscopie optique. Cela confirme la non fiabilité des méthodes optiques dans les situations d’expositions non professionnelles.

3.3.2. Microscopie optique à contraste de phase et microscopie électronique à transmission

Il semble difficile de trouver une relation entre ces deux méthodes dans la mesure où la résolution d'image du microscope électronique à transmission est bien supérieure à celle de l'optique et que toutes les fibres quelque soit leur diamètre peuvent être observées. Cette méthode est d'une grande sensibilité et conduit à détecter beaucoup plus de fines fibres. Cependant, en microscopie optique toutes les particules ayant un critère fibre sont prises en compte, ce qui amène à compter des fibres respirables qui ne sont pas de l'amiante et entraîne une augmentation apparente de la concentration.

Ces deux méthodes étant recommandées pour évaluer les niveaux d'exposition d'une part en hygiène industrielle, et d'autre part à l'intérieur des locaux, il importe d'essayer de les comparer. Si une corrélation existait entre ces deux méthodes, elle permettrait de mieux apprécier les risques pour les faibles doses.

Les études menées sur ce sujet dans le secteur primaire (usine d'amiante) ou dans le secteur de la transformation (manufacture) portent essentiellement sur le chrysotile. Elles montrent toutes une augmentation des concentrations constatées quand les mesures sont effectuées en microscopie électronique. Le critère de taille des fibres d'amiante retenu dans ces comparaisons est identique dans les deux méthodes. Le rapport moyen entre la microscopie électronique et la microscopie optique est variable selon les études : 1,2 dans l'étude de Marconi et al. (1984) (30 échantillons), 2,56 dans celle de Kauffer et Carton (1981) (61 échantillons), 3,8 dans l'étude de Hwang et Wang (1983) (25 échantillons), 4 dans l'étude de Cherrie et al. (1989) (11 échantillons), 4,35 dans celle de Verma et Clark (1995) (65 échantillons).

Une étude comparative faite par Hwang et Gibbs en 1981, sur des aérosols provenant de mines de crocidolite d'Afrique du Sud montre que pour les fibres d'amiante comprises entre 5 et 10 microns de longueur, le nombre de fibres observé par unité de surface est 3 fois plus important en microscopie électronique à transmission (x 15 200) qu'en microscopie optique à contraste de phase (x 400).

L'étude de Cherrie et al. (1989) donne un rapport de 1,7 entre les deux méthodes d'analyse effectuées sur des échantillons de fibres d'amphiboles pures préparées en laboratoire.

3.3.3. Microscopie électronique à balayage et microscopie électronique à transmission

Peu d'études comparatives entre ces deux méthodes ont été menées. Les données de Guillemin et al. sont limitées mais montrent cependant que, lorsque il y a présence de fibres de chrysotile, elles ne sont pas retrouvées en microscopie optique à balayage (MEB) et lorsque il y a présence d'amosite, le résultat est meilleur. Une étude de Broysse et al. (1988) confirme que les mesures faites au microscope électronique à transmission (MET) donnent de meilleurs résultats, cependant elle précise que si le grandissement au microscope à balayage est élevé (x 10000), le résultat serait comparable à celui trouvé au microscope à transmission utilisé à faible grandissement (x 2200) pour les fibres supérieures à 5 microns de longueur.

Tuomi et al. (1992) ont comparé le nombre de fibres nues de crocidolite par ml de lavage broncho-alvéolaire par les deux méthodes. La moyenne des fibres retrouvées est deux fois plus importante en transmission qu'en balayage.

3.4. Comparaison entre la méthode directe et la méthode indirecte en microscopie électronique à transmission

De nombreuses études ont été effectuées pour mesurer la pollution atmosphérique par l'amiante à l'intérieur des locaux en microscopie électronique à transmission ; cependant deux méthodes de préparation existent, la méthode directe et la méthode indirecte. La méthode indirecte consiste à effectuer une incinération de la membrane de prélèvement à faible température dans un four à plasma, ce qui permet de détruire les particules organiques et le substrat du filtre, sans modifier la phase minérale, puis à disperser les cendres obtenues dans une solution avec un passage aux ultrasons qui peut être très variable (de quelques minutes à plus de 2 heures), entraînant une défibrillation des fibres d'amiante chrysotile en fibrilles élémentaires. Cette phase peut entraîner une augmentation du nombre de fibres selon le temps de traitement. Dans la méthode directe, la membrane de prélèvement est traitée directement après un léger passage au four à plasma.

Plusieurs études montrent que la différence entre ces deux méthodes n'existe que pour les fibres de longueur inférieures à 5 microns et qu'elle augmente quand la longueur diminue et que le temps de passage aux ultrasons utilisé dans la méthode indirecte joue un rôle important dans l'augmentation de la concentration des fibres.

Les études faites aussi bien sur des échantillons massiques d'amiante chrysotile pur (Chatfield, 1983-1985) que sur des prélèvements d'air effectués à l'intérieur des bâtiments (Sébastien et al., 1984, Chesson et al., 1990) confirment qu'il n'y a pas de différence entre les deux méthodes pour les fibres de longueur supérieure à 5 microns quand la durée du traitement aux ultrasons est inférieure à 10 minutes. Une autre étude (Kauffer et al., 1996) effectuée sur des prélèvements provenant de différentes atmosphères montre que les effets peuvent être variables pour les fibres supérieures à 5 microns quand on utilise les ultrasons pendant 7 minutes : dans une usine d'amiante ciment le rapport augmente de 2, dans une usine de papier amiante de 16,3 et à l'intérieur des bâtiments avec des matériaux contenant de l'amiante de 1,5. Par contre, l'utilisation de la méthode indirecte sans passage aux ultrasons mais avec une modification de dispersion des cendres ne montre pas de différence avec la méthode directe pour les fibres supérieures à 5 microns.

Pour les fibres de chrysotile plus courtes, inférieures à 5 microns de longueur, le rapport entre la méthode directe et la méthode indirecte peut varier selon les études et selon les longueurs prises en compte. Dans l'étude de Chatfield (1983, 1985), il passe de 17 pour les fibres inférieures à 0,5 micron à 9 pour celles comprises entre 0,5 et 1 micron et à 1,6 pour les fibres comprises entre 2,5 et 5 microns de longueur. Dans l'étude de Sébastien (1984), le rapport est de 6 pour les fibres comprises entre 0,5 et 1 micron de longueur. Dans l'étude de Kauffer et al. (1996) on trouve un rapport de 4 pour les fibres inférieures à 1 micron de longueur et de 2 pour celles comprises entre 1 et 5 microns.

Pour comparer les données obtenues par ces deux méthodes, il faut tenir compte des caractéristiques de la préparation et notamment du temps de passage aux ultrasons dans la méthode indirecte et de la tranche de longueur que l'on compare. Un facteur correctif multiplicatif est à adopter quand on utilise les valeurs de la littérature obtenues par la méthode directe si on les compare à celles obtenues par la méthode indirecte. De plus la sensibilité d'analyse de ces méthodes est fortement dépendante de la durée du prélèvement, ainsi, les

résultats sont donnés avec une sensibilité à 1 F/l pour la méthode directe, et à 0,3 F/l pour la méthode indirecte si on applique la norme X43 050 utilisée en France.

3.5. Comparaison entre les concentrations massiques et les concentrations numériques

Les premières études faites dans les années 1970 pour déterminer la pollution en fibres d'amiante à l'intérieur et à l'extérieur des bâtiments ont été effectuées aux Etats Unis et en France en utilisant la méthode indirecte au microscope électronique à transmission. En France, en 1974 et 1975, une étude du fond général de pollution par l'amiante de l'air extérieur à Paris a été réalisée par cette méthode (Sébastien et al., 1979). Les concentrations retrouvées servent toujours de valeur de référence pour évaluer la pollution à l'intérieur des locaux avec des matériaux contenant de l'amiante.

Les premières mesures, et ce jusqu'en 1990, prenaient en compte les fibres d'amiante de toute longueur et les résultats étaient exprimés en concentrations massiques (ng/m^3). Afin de comparer les résultats retrouvés dans l'environnement général avec ceux de l'hygiène industrielle, une transformation de la méthode de préparation (diminution du temps ultrasons à 7 mn au lieu de 2 heures) et du comptage (prise en compte uniquement des fibres d'amiante supérieures à 5 microns de longueur) a été effectuée. Les résultats étaient ainsi exprimés en concentrations numériques (fibres par litre : F/l).

Bignon et al. (1990) ont établi une droite de régression liant la concentration en F/l à la concentration massique en ng/m^3 ($y = - 0,1137 + 0,5532\ x$ avec une corrélation $r = 0,93$). Elle permet de convertir en fibres par litre les valeurs du fond général de pollution extérieure obtenues à l'époque, de reprendre les anciennes mesures pour les comparer à celles retrouvées actuellement aussi bien dans l'environnement général que dans l'environnement professionnel.

4. Interprétation des données

En France, les mesures effectuées à l'intérieur des locaux avec des matériaux contenant de l'amiante, au microscope électronique à transmission par la méthode indirecte, sont comparées aux valeurs du fond général de pollution extérieur à Paris. L'identification d'une source de contamination est faite par référence à ces valeurs. L'étude de Sébastien et al. (1979) montrait que les niveaux de pollution par l'amiante à l'extérieur à Paris étaient tous inférieurs à 9 ng/m^3 (avec la conversion : inférieurs à 4,8 F/l ou 0,0048f/ml) avec une moyenne à 0,6 ng/m^3 pour la rue et 0,9 ng/m^3 pour les carrefours, soit un fond de pollution moyen à 0,3 F/l (0,0003 f/ml) et étaient constitués uniquement de fibres d'amiante chrysotile.

Ainsi, il a été établi sur la base de cette étude qu'il y a présence d'une source de pollution intérieure quand la concentration retrouvée est supérieure à 5 F/l (0,005 f/ml). La valeur actuelle recommandée pour entreprendre des mesures correctives (enlèvement, coffrage ou encapsulation) est de 25 F/l (0,025 f/ml) et pour la restitution des locaux après travaux d'enlèvement de matériaux contenant de l'amiante de 5 F/l (0,005 f/ml). Ces valeurs de référence sont les mêmes pour les fibres de chrysotile et les fibres d'amphiboles.

Une nouvelle étude effectuée par le laboratoire d'étude des particules inhalées en 1993 et 1994 a permis de réévaluer ce fond général de pollution extérieure à Paris (LEPI, 1994). Les mesures ont été réalisées au microscope électronique à transmission par la même méthode que celle utilisée depuis 1990 pour mesurer la pollution par les fibres d'amiante à l'intérieur des locaux. Comme en 1974 il n'a pas été retrouvé de fibres d'amphiboles dans l'air extérieur et la

concentration maximale en fibres d'amiante chrysotile de longueur supérieure ou égale à 5 microns obtenue dans cette étude ne dépasse pas 0,47 F/l (0,0004 f/ml) avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % à 1,09 F/l (0,001 f/ml). La moyenne des mesures est de 0,13 F/l (0,0001 f/ml). Si on prend en compte toutes les fibres d'amiante quelle que soit leur longueur, le niveau maximum retrouvé est d' environ 3 F/l (0,003 f/ml)

La concentration maximale en fibres d'amiante à ne pas dépasser à l'intérieur des bâtiments en Allemagne et en Suisse est de 1 F/l (0,001 f/ml), Cependant la méthode d'analyse utilisée est la microscopie électronique à balayage et seules les fibres supérieures à 5 microns de longueur et supérieures à 0,2 micron de diamètre (limite de résolution de l'appareil) sont prises en compte.

5. Utilisation des mesures anciennes pour la quantification des risques de cancer

La quantification des risques de cancer du poumon et de mésothéliome repose sur l'étude de cohortes anciennes (chapitre 9), au sein desquelles les mesures d'exposition ont été faites avec des méthodes qui diffèrent de celles d'aujourd'hui, comme on l'a vu, ce qui pose des problèmes de comparabilité pour les conversions.

Des facteurs de conversion permettant de passer de ces mesures aux f/ml de la méthode de référence ont du être déterminés *a posteriori* pour pouvoir exploiter rétrospectivement les mesures d'expositions réalisées, parfois sur plusieurs décennies dans le passé, sur les cohortes pour lesquelles on pouvait quantifier les risques d'asbestose, de cancer du poumon et de mésothéliome. Pour passer des « mppcf » aux « f/ml », par exemple, des facteurs de conversion ont été calculés pour différentes études épidémiologiques à partir de séries de mesures réalisées par les deux méthodes sur les mêmes prélèvements. Le plus souvent, les corrélations observées étaient faibles (de l'ordre de 0,4 à 0,6) (Figure 1 et Tableau 1) et des variations notables des facteurs de conversion en fonction de l'étude et des intensités d'exposition ont été relevées (Tableau 1). Faute de mieux, ce sont cependant ces facteurs de conversion qui ont été déterminés séparément pour chaque étude puis utilisés pour réexprimer les expositions des individus de chacune des études de cohortes envisagées en « f/ml ».

Enterline (1981) considère que pour comparer les ordres de grandeurs des expositions mesurées en mppcf et en f/ml, le facteur de conversion adéquat est de 3 f/ml pour chaque mppcf. Gibbs (1994) arrive au même ordre de grandeur. Il souligne toutefois que si cette valeur permet de comparer les ordres de grandeur d'expositions sur un plan très général, elle ne peut être utilisée uniformément pour convertir des mesures d'exposition individuelles réalisées dans une cohorte.

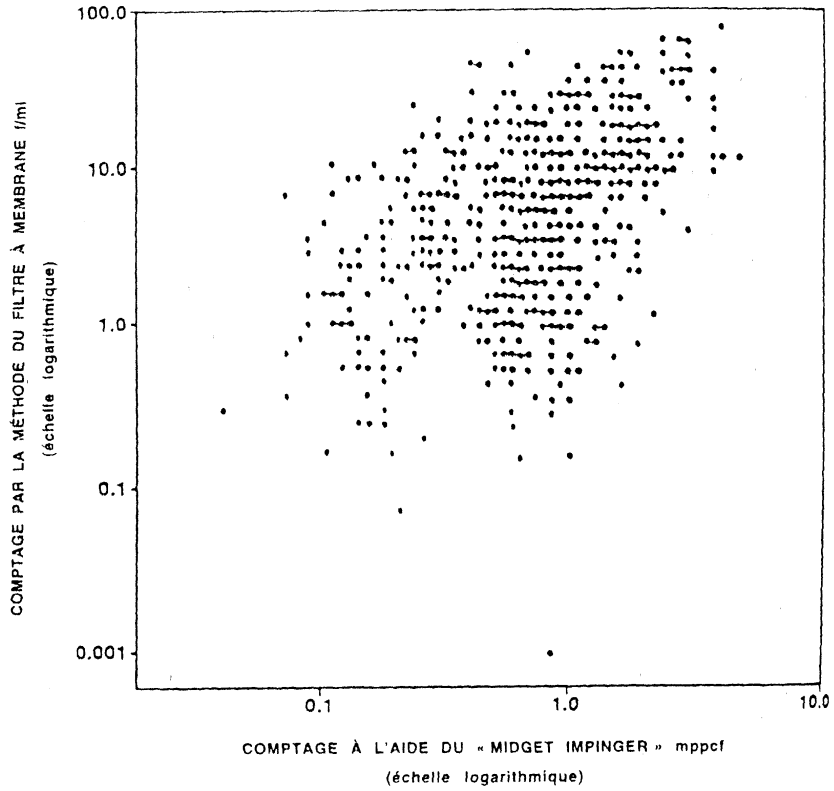


Figure 1 : Corrélation entre deux mesures de l'exposition à l'amiante : Impinger (mppcf) versus methode du filtre à membrane(f/ml) (d'après Peto et al. (1985)).

Tableau 1 : Facteurs de conversion observés dans différentes populations professionnelles et pour différents niveaux d'exposition conversion des mppcf en f/ml) (d'après Esmen et al. (1990)).

Rapports de comptage						
[1]Type d'amiante et de « process »	Impinger mppcf [2]	Konimetre [3]		précipitateur thermique [4]		r [5]
		1	5	1	5	
chrysotile						
textile	5.9	-	-	-	-	0.6
produits de friction	2.2	-	-	-	-	0.6
conduits en amiante-ciment	1.9	-	-	-	-	0.0
mines	-	8.1	2.8	9.8	3.2	0.4
mines	6-14	-	-	-	-	0.4
crocidolite du Cap						
mines	-	4.3	2.0	4.5	1.5	0.4
crocidolite du Transvaal						
mines	-	6.3	2.6	4.5	1.5	0.4
amosite						
mines	-	7.9	3.2	8.8	4.9	0.4
désintégration	109	-	-	-	1.2	?

[1] Rapport du chiffre de concentration indiqué par l'instrument au chiffre de concentration indiqué par la microscopie à contraste de phase (filtre à membrane) pour des fibres de longueur supérieure à 5 µm, mesurées au grossissement x 430

[2] mmpcf = millions de particules par pied cubique

[3] Konimètre de type Witwaterstrand

[4] Précipitateur thermique standard de Casella ; pour ces 2 appareils, les concentrations sont données en fibres par ml ; elles correspondent au chiffre donné par l'instrument pour un échantillon de concentration « 1 F/ml » ;1 et5 réfèrent aux echelles de lecture, 1 pour « faible », 5 pour « élevée ».

[5] coefficient de corrélation approché.

Depuis les années 80, la nécessité d'apprécier plus finement les caractéristiques géologiques et morphologiques des expositions à l'amiante, tant pour les recherches expérimentales et épidémiologiques que pour le contrôle des expositions, et le fait que les intensités d'exposition à mesurer étaient de plus en plus basses, ont conduit à promouvoir l'utilisation de la microscopie électronique. Dans la littérature, les mesures effectuées selon cette méthode sont le plus souvent exprimées en fibres par litre (F/l).

Pour tirer parti de ces nouvelles possibilités méthodologiques, Lippmann (1988) a proposé de retenir trois indices d'exposition distincts selon que l'on s'intéresse à la fibrose pulmonaire, au mésothéliome pleural ou au cancer du poumon :

- surface totale des fibres de longueur > 2 μm et de diamètre > 0,15 μm pour la fibrose pulmonaire,

- nombre de fibres de longueur > 5 μm et de diamètre < 0,1 μm pour le mésothéliome,

- nombre de fibres de longueur < 10 μm et de diamètre > 0,15 μm pour le cancer du poumon.

L'objectif de ces recommandations est de tenir compte des connaissances les plus complètes et les plus récentes sur les mécanismes par lesquels l'exposition à l'amiante, dans les conditions expérimentales, peut être à l'origine de ces différents risques. Pour intéressants qu'ils soient sur le plan de la recherche, ces indices n'ont cependant pas encore été utilisés et validés sur le plan épidémiologique. On ne dispose en effet d'aucune information quantitative liant les risques de cancer du poumon et de mésothéliome chez l'homme à une évaluation longitudinale de l'exposition de tous les membres d'une cohorte mesurée selon ces indices.

Les risques de cancer associés à une exposition mesurée en « f/ml » selon la méthode de microscopie optique de référence ne sont pas nécessairement égaux aux risques qui correspondent à une exposition mesurée en « f/l » en microscopie électronique et dont la valeur numérique serait simplement 1 000 fois moindre. Les deux méthodes diffèrent en effet par la technique de comptage : la microscopie électronique permet de ne dénombrer que les seules fibres d'amiante alors que les autres techniques (« mppcf » et « f/ml ») prennent en compte un ensemble beaucoup plus large de particules. Ainsi, les relations dose x risque qui ont été établies à partir de cohortes professionnelles sont fondées sur des mesures d'exposition (« mppcf » converties en « f/ml » ; « f/ml ») qui peuvent inclure une fraction importante de particules qui ne sont pas des fibres d'amiante, comme par exemple dans les cohortes de mineurs ou d'ouvriers de l'amiante textile. L'exposition cancérogène étant « diluée » dans un ensemble plus important de fibres, les coefficients de risque que l'on a calculé sont selon toute vraisemblance largement inférieurs aux coefficients de risque qui auraient pu être calculés si des mesures avaient pu être faites en microscopie électronique. Inversement, une exposition mesurée en « F/l » est vraisemblablement équivalente, du point de vue des risques de cancer, à une exposition supérieure à 1 000 fois cette valeur en f/ml mesurée en microscopie optique.

Si la microscopie optique à contraste de phase (f/ml) reste très utilisée, ce n'est ainsi pas seulement pour des raisons évidentes de coût, mais aussi parce que toutes les enquêtes de cohorte ont été faites avec cette mesure d'exposition ou réexprimées selon celles-ci. Il en résulte que toutes les estimations de risques publiées à ce jour sont exprimées selon cet indice d'exposition et c'est donc celui que nous utiliserons pour la quantification des risques de cancer pour les mêmes raisons. Il en résulte également que pour pouvoir utiliser les estimations de risque que nous proposerons, les niveaux d'exposition considérés devront être exprimés en f/ml définies et mesurées comme indiqué ci-dessus ou converties à partir des « F/l » en « f/ml » en utilisant les facteurs de conversion appropriés.

Notons enfin que la quasi-totalité des expositions environnementales a été mesurée en concentration massique exprimée en ng/m^3. Compte tenu de l'importance de la morphologie

des fibres dans les risques de cancer, cette mesure est loin d'être satisfaisante du point de vue épidémiologique. Pour permettre de comparer les ordres de grandeur des différentes situations d'exposition, Enterline (1981) propose de considérer qu'en moyenne la concentration massique d'une fibre par millilitre correspondrait à 40 000 ng/m^3. Cette estimation est peu différente des valeurs proposées par Corn et al. en 1991, pour qui 1 f/ml équivaudrait à 25 300 ng/m^3 ou par le groupe d'expertise du National Research Council (1984) pour qui 1 f/ml équivaudrait à 30 000 ng/m^3.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFNOR. Qualité de l'air - Air des lieux de travail. Détermination de la concentration en nombre de fibres par microscopie optique en contraste de phase- Méthode du filtre à membrane. Association française de Normalisation. 1991, X43-269. ISSN : 0335-3931.

AFNOR. Qualité de l'air - Détermination de la concentration en fibres d'amiante par microscopie électronique à transmission - Méthode indirecte. Association française de Normalisation. Sous presse. 1995, X43 050.

BIGNON J, DUFOUR G, BILLON-GALLAND MA, BROCHARD P. Is there a health hazard for building occupants of airborne mineral fibers exposure ? *Aerobiologia*. 1990, **6** : 4-7.

BROYSSE PN, CHERRIE JW, ADDISON J, DODGSON J. Evaluation of airborne asbestos concentrations using TEM and SEM during residential water tank removal. *Ann Occup Hyg*. 1989, **2** : 243-256.

CHATFIELD EJ. Measurement and interpretation of asbestos fibre concentrations in ambient air. *In* : *Proceedings of the Fifth colloquium on dust measuring technique and strategy*. Johannesburg, South Africa. : Baunach F. Asbestos International Association, London, England, 1985, pp 269-296.

CHATFIELD EJ. Short mineral fibers in airborne dust. *In* : *Short and thin mineral fibers*. Solna, Sweden. : Chatfield, EJ. National board of occupational safety and health. 1983, pp 9-93.

CHERRIE J, ADDISON J, DODGSON J. Comparative studies of airborne asbestos in occupational and non-occupational environments using optical and electron microscope techniques. *In* : *Non occupational exposure to mineral fibres*, J Bignon, J Peto, R Saracci (Eds) Lyon, France : IARC vol 90, 1989, pp304-309.

CHESSON J, HATFIELD J, SCHULTZ B, DUTROW E, BLAKE J. Airborne asbestos in public buildings. *Environ Res.* 1990, **51** : 100-107.

CORN M, CRUMP K, FARRAR DB, LEE RJ, MCFEE DR. Airborne concentrations of asbestos in 71 school buildings. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1991, **13** : 99-114.

DOLL R, PETO J. Effects on health of exposure to asbestos. Health and Safety Commission. Her Majesty's Stationery Office. London. 1985, 58p.

ENTERLINE PE. Extrapolation from occupational studies : a substitute for environmental epidemiology. *Environ Health Perspect*. 1981, **42** : 39-44.

ESMEN NA, ERDAL S. Human occupational and nonoccupational exposure to fibers. *Environ Health Perspect*. 1990, **88** : 277-286.

GIBBS GW. The assessment of exposure in terms of fibres. *Ann Occup Hyg*. 1994, **38** : 477-487,409-10.

GUILLEMIN MP, MADELAINE P, LITZISTORF G, BUFFAT P, ISELIN F. Asbestos in buildings. *Aerosol Science and Technology*. 1989, **11** : 221-243.

HEI-AR. Asbestos in public and commercial buildings : A literature review and synthesis of current knowledge. Cambridge (USA) : Health Effects Institute-Asbestos Research. 1991.

HWANG CY, GIBBS GW. The dimensions of airborne asbestos fibres - I. Crocidolite from Kuruman area, Cape province, South Africa. *Ann Occup Hyg*. 1981, **24** : 23-41.

HWANG CY, WANG ZM. Comparison of methods of assessing asbestos fiber concentrations. *Arch Environ Health*. 1983, **38** : 5-10.

ILES PJ, SHENTON-TAYLOR T. Comparaison of fibrous aerosol monitor (FAM) with the membrane filter method for measuring airborne asbestos concentrations. *Ann Occup Hyg*. 1986, **30** : 77-87.

KAUFFER E, BILLON-GALLAND MA, VIGNERON JC, VEISSIERE S, BROCHARD P. Effect of preparation methods on the assessment of airborne concentrations of asbestos fibres by transmission elecron microscopy. *Ann Occup Hyg*. sous presse. 1997.

KAUFFER E, CARTON B. Rapport final : « Utilisation des microscopies électroniques pour la métrologie des poussières d'amiante ». Vandœuvre les Nancy : INRS. 1981, N° 1055.

LIPPMANN M. Asbestos exposure indices. *Environ Res*. 1988, **46** : 86-106.
MARCONI A, MENICHINI E, PAOLETTI L. A comparison of light microscopy and transmission electron microscopy results in the evaluation of the occupational exposure to airborne chrysotile fibres. *Ann Occup Hyg*. 1984, **28** : 321-331.

MARTINON L, BILLON-GALLAND MA, VALENTIN F, BROCHARD P. Contrat Ministère de l'Environnement n°93131. Contribution à l'étude de l'exposition des citadins aux particules atmosphériques inhalables : étude quantitative et qualitative des particules fibreuses en agglomération parisienne. 1994.

National Research Council (NRC). Asbestiform fibers : non-occupational health risks committee on non-occupational health risks of asbestiform fibers, National Research Council, National Academy Press, Washington, DC. 1984.

PETO J, DOLL R, HERMON C, BINNS W, CLAYTON R, GOFFE T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg*. 1985, **29** : 305-355.

ROBOCK K, ISSEROW LW, SELLES DJA. Asbestos and other natural mineral fibres. Environmental Health Criteria. World Health Organisation. Geneva, Switzerland. 1984, **53** : 32.

SÉBASTIEN P, BILLON-GALLAND MA, DUFOUR G, GAUDICHET A, BONNAUD G, BIGNON J. Levels of asbestos air pollution in some environmental situations. *Ann N Y Acad Sci*. 1979, **330** : 401-415.

SÉBASTIEN P, PLOURDE M, ROBB M, ROSS M. Ambient air asbestos survey in Quebec Mining Towns. Part 1 : Methodological study. Environmental Protection Service, Environment Canada, Montreal, Quebec, Canada. 1984 : pp1-41.

TUOMI T. Fibrous minerals in the lungs of mesothelioma patients : comparison between data on SEM, TEM, and personal interview information. *Am Ind Med*. 1992, **21** : 163-175.
Verein Deutsche Ingenieure. Mesure de particules fibreuses inorganiques dans l'air ambiant. Rechtlinie 3492 - VDI Verlag. Dusseldorf. 1985.

VERMA DK, CLARK NE. Relationships between phase contrast microscopy and transmission electron microscopy results of samples from occupational exposure to airborne chrysotile asbestos. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1995, **56** : 866-873.

4 MÉTHODES D'ÉVALUATION DES EXPOSITIONS INDIVIDUELLES À L'AMIANTE

1. Intérêt de l'évaluation individuelle

2. Méthodes d'évaluation individuelle de l'exposition

2.1. Méthodes d'évaluation d'exposition environnementale au niveau individuel

2.1.1. Mesures instrumentales
2.1.2. Méthodes d'évaluation indirecte

2.2. Marqueurs radiologiques et biologiques d'exposition

Références bibliographiques

4. Méthodes d'évaluation des expositions individuelles à l'amiante

1. Intérêt de l'évaluation individuelle

Dans diverses circonstances, il est nécessaire d'évaluer l'exposition à l'amiante au niveau individuel, de façon qualitative (exposé versus non-exposé) et/ou quantitative (niveau d'exposition). On n'insistera pas ici sur les circonstances médico-légales (réparation pour maladie professionnelle) d'une telle évaluation, mais on s'intéressera au contexte épidémiologique.

Dans ce cadre, l'évaluation individuelle de l'exposition est utile pour :

- l'imputation potentielle d'un cas d'une maladie à une exposition spécifique à l'amiante ;

- l'estimation du risque de développer une pathologie associée à l'exposition à l'amiante ;

- l'établissement d'une relation quantifiée de type exposition-effet.

Ces trois circonstances sont complémentaires, et correspondent à des objectifs de complexité croissante.

Dans toutes les situations épidémiologiques, on cherche tout d'abord à savoir si un sujet a été ou non exposé à l'amiante, et dans quelles circonstances. Le fait d'avoir identifié une situation spécifique d'exposition peut suffire aux objectifs d'une étude ; ainsi, dans les études concernant le risque de mésothéliome associé à une exposition environnementale à l'amiante, le fait d'avoir identifié une exposition particulière d'origine professionnelle amènera à exclure le sujet du groupe des cas attribuables à l'exposition environnementale étudiée. Cette même observation peut également être suffisante pour estimer un risque associé à ce type particulier d'exposition professionnelle : on pourra, par exemple, calculer le risque relatif de mésothéliome entre ceux qui sont exposés dans cette circonstance et ceux qui ne le sont pas. Par contre, si on veut établir une relation exposition-effet et quantifier le risque associé à des niveaux d'exposition différents, il est nécessaire d'évaluer, pour chacun des sujets inclus dans l'étude, son niveau d'exposition. Celui-ci, selon les objectifs de l'analyse épidémiologique, peut être exprimé en niveau à un moment donné, en niveau moyen pendant une certaine période (journée, semaine) ou en niveau cumulé. Un niveau instantané ou moyen s'exprime en fibres par ml ou par litre d'air selon le milieu (voir Chapitre 3) ; un niveau cumulé s'exprime en « fibre par ml x année » ou « fibre par litre x année » : un niveau de « 100 f/ml x année » peut ainsi correspondre à 10 f/ml par an pendant 10 ans, ou 100 f/ml pendant un an.

2. Méthodes d'évaluation individuelle de l'exposition

On ne reviendra pas ici sur les techniques de mesure, qui sont décrites par ailleurs (voir Chapitre 3), mais on s'intéressera aux circonstances dans lesquelles ces mesures sont faites ou appliquées au niveau individuel.

2.1. Méthodes d'évaluation d'exposition environnementale au niveau individuel

Les techniques utilisées pour la mesure du contenu de l'air en fibres d'amiante ne sont pas applicables pour connaître la quantité de fibres inhalées par les individus : elles permettent de mesurer les fibres dans l'air « inhalable », et non dans l'air réellement inhalé ; on ne dispose pas, pour les fibres d'amiante, de techniques équivalentes aux dosimètres individuels qui sont portés de façon permanente par les travailleurs de l'industrie nucléaire, par exemple.

Les méthodes disponibles pour estimer l'exposition à laquelle sont soumis les individus peuvent être classées en deux catégories : les mesures instrumentales et les méthodes d'évaluation indirecte.

2.1.1 Mesures instrumentales

Les techniques décrites dans le Chapitre 3 peuvent être utilisées dans des circonstances diverses :

- en milieu professionnel, pendant l'exécution de certaines tâches et/ou dans l'environnement des locaux de travail ;

- à l'intérieur de locaux contenant de l'amiante, de façon concomitante ou non avec la réalisation d'activités susceptibles de mobiliser l'amiante ;

- dans l'environnement général, urbain ou rural.

On trouvera ailleurs diverses données concernant les niveaux de fibres mesurées dans de telles circonstances (Chapitre 5). En dehors des difficultés d'interprétation d'origine technique, attachées aux méthodes de mesure elles-mêmes (voir Chapitre 3), ces données posent des problèmes importants quand on veut les utiliser pour quantifier l'exposition des individus placés dans ces circonstances. Ces problèmes sont de deux types :

Représentativité des mesures par rapport aux situations évaluées

Ainsi, on a remarqué que les mesures effectuées dans des bâtiments contenant de l'amiante étaient le plus souvent effectuées lorsque l'attention avait été attirée par une dégradation des locaux : on aurait alors une surestimation des niveaux de pollution par rapport à l'ensemble des bâtiments contenant de l'amiante (HEI-AR, 1991) ; la même remarque a été faite concernant les mesures effectuées en milieu de travail, où de plus, on se met habituellement de façon volontaire dans les circonstances les plus défavorables, afin de vérifier le respect des valeurs limites réglementaires d'exposition (Kromhout *et al.*, 1996). Inversement, on a parfois reproché aux mesures réalisées dans des locaux contenant de l'amiante d'être faites dans des circonstances qui sous-estiment le niveau de fibres : absence d'activités susceptibles de mobiliser l'amiante ; mesures faites dans le cadre de la surveillance de bâtiments pour lesquels une action préventive était entreprise (ce qui tend à diminuer la pollution interne) ; mesures portant sur des périodes brèves, et non représentatives de l'exposition sur de plus longues périodes, qui peuvent impliquer des épisodes de pics d'exposition liés à des activités diverses (Chattfield, 1986 ; Chesson *et al.*, 1990).

Utilisation des résultats des mesures pour l'évaluation de l'exposition réelle des individus

Même si on admet que les mesures réalisées représentent de façon valide la concentration des fibres dans l'environnement (professionnel ou autre), il n'en reste pas moins qu'elles

n'informent que de façon partielle sur l'exposition des individus qui travaillent ou vivent dans cet environnement. En effet, pour avoir une évaluation de l'exposition individuelle, il faut disposer de deux éléments : le niveau d'exposition dans une situation donnée et le temps passé par l'individu dans cette situation. Cette notion de temps d'exposition doit être évaluée sur des périodes diverses : pendant un cycle habituel d'activité (semaine de travail), voire une période plus longue lorsque les activités sont sporadiques (comme c'est le cas dans certaines professions où, par exemple, des opérations de calorifugeage avec des matériaux contenant de l'amiante sont effectuées une fois par an, voire moins souvent) ; durée de fréquentation des locaux scolaires ou professionnels dans des bâtiments contenant de l'amiante, tout au long d'une carrière professionnelle qui correspond à des métiers et des environnements de travail diversifiés, voire tout au long de la vie (voir Tableau 1 du Chapitre 5).

Les mesures instrumentales, qui permettent d'apprécier le niveau d'exposition correspondant à une situation donnée (sous réserve des problèmes de validité cités plus haut), ne renseignent pas sur la notion de durée d'exposition. Il est donc nécessaire d'y adjoindre des méthodes complémentaires.

2.1.2. Méthodes d'évaluation indirecte

En complément des mesures instrumentales (ou en l'absence de celles-ci), il est possible d'évaluer l'exposition individuelle par des méthodes indirectes, qui reposent sur des enquêtes auprès des sujets concernés afin d'identifier les circonstances dans lesquelles ils ont pu être exposés à des fibres d'amiante, et leur durée. De façon schématique, on peut distinguer les méthodes qui reposent sur l'interrogatoire des sujets et celles qui utilisent des données couplant des données d'exposition environnementale et des histoires individuelles.

Interrogatoire des sujets

A travers l'utilisation de questionnaires spécifiques, administrés par des enquêteurs spécialisés, on interroge les sujets sur toutes les circonstances envisageables dans lesquelles ils ont pu être exposés à des fibres d'amiante tout au long de leur carrière professionnelle et de leur vie : situations professionnelles, bricolage, expositions para-professionnelles et domestiques, lieux de résidence, etc. On essaie habituellement de quantifier les durées correspondantes : durée et fréquence d'exécution des tâches professionnelles, d'utilisation de matériaux contenant de l'amiante, de résidence dans des zones polluées. Cette méthode très lourde est surtout utilisée dans les études en population générale, ou en complément d'études en milieu industriel pour mieux préciser l'évaluation des circonstances d'exposition professionnelle et tenir compte des exposition extra-professionnelles. Elle permet à la fois d'identifier de façon qualitative les sujets exposés, et de quantifier leur exposition cumulée. Cette quantification est indirecte, car on ne dispose pas, dans ce contexte, de mesures instrumentales réalisées dans les circonstances d'exposition correspondant aux sujets enquêtés eux-mêmes. Dans les meilleurs cas on dispose de telles mesures pour des circonstances comparables, et on les rapporte aux sujets enquêtés, en pondérant les résultats des mesures par la durée d'exposition obtenue par interrogatoire. Dans d'autres cas, on se contente d'appliquer un niveau semi-quantitatif estimé correspondant aux circonstances d'exposition rapportées par le sujet. Enfin, on ne peut parfois que reconstituer une durée totale d'exposition, sans notion de niveau ; la durée est alors utilisée comme substitut du niveau cumulé d'exposition. Le caractère indirect de l'évaluation du niveau d'exposition cumulé, ainsi que son imprécision, explique qu'il n'est pas possible d'utiliser cette méthode de façon fiable pour quantifier les risques en fonction des niveaux d'exposition.

L'extrême variété des circonstances professionnelles et non professionnelles, dans lesquelles une personne peut être exposée (voir Chapitre 5), la méconnaissance ou l'oubli de celles-ci, expliquent que la méthode de l'interrogatoire (qui est la meilleure dont on dispose pour les études en population) n'est pas considérée comme totalement fiable. De plus, il faut considérer que dans certains types d'études épidémiologiques, les personnes dont on cherche à évaluer l'exposition à l'amiante sont décédées au moment de l'investigation ; on interroge alors un proche (membre de la famille, collègue de travail), dont les réponses sont évidemment moins bien informées (Gardner et Saracci, 1989).

De nombreux auteurs (Gardner et Saracci, 1989 ; McDonald, 1985) admettent qu'on méconnaît ainsi une proportion qui peut être importante des expositions réelles, qui constituent ce qui est parfois appelé dans la littérature les expositions « occultes ». On peut ainsi considérer qu'une partie des cas de mésothéliome sans exposition identifiée à l'amiante serait en réalité à mettre au compte de ces expositions occultes. La proportion de ces expositions n'est malheureusement pas quantifiable et peut varier dans des proportions considérables d'une étude à l'autre, selon la qualité de celles-ci : ainsi Gardner et Saracci (1989), dans une revue très complète de la littérature publiée jusqu'en 1987, montrent que selon les études, la proportion de cas de mésothéliome sans exposition connue à l'amiante varie de 3 % à 94 %.

Couplage de données environnementales et d'histoires individuelles

Dans certaines circonstances, il est possible d'utiliser une « matrice emplois-expositions », qui repose sur une évaluation du niveau d'exposition moyen dans une profession ou un poste de travail. Il suffit alors de croiser l'historique de carrière d'un sujet avec la matrice emplois-expositions pour calculer divers indices d'exposition individuelle (niveau moyen, niveau cumulé sur toute la carrière, ou pendant une période définie). Il existe diverses variantes de cette méthode selon qu'elle est destinée aux études en population générale ou dans une industrie spécifique, qu'elle utilise une évaluation des niveaux d'exposition reposant sur des mesures instrumentales ou sur « l'expertise » de spécialistes qui attribuent ces niveaux par référence à des connaissances générales (Goldberg et Hémon, 1993). Initialement développée pour les études concernant les expositions professionnelles (d'où son nom), cette méthode a été récemment étendue à des circonstances d'exposition environnementale (Camus *et al.*, 1996). On considère que les matrices développées pour des industries spécifiques sont plus précises que les matrices concernant la population générale (Goldberg et Hémon, 1993) : ceci s'explique par le fait que dans le contexte d'une entreprise spécifique, la variabilité des expositions est beaucoup plus faible qu'en population, et le nombre de situations d'expositions plus restreint ; de plus, on dispose parfois dans ce contexte de mesures instrumentales (parfois réalisées sur de longues périodes) qui sont d'une meilleure validité et d'une meilleure précision, même si certaines matrices d'entreprise reposent essentiellement sur une quantification par expertise (Imbernon *et al.*, 1996).

Enfin, dans le cadre d'une entreprise, il existe habituellement un fichier du personnel suffisamment précis pour pouvoir reconstituer pour chaque sujet son historique complet de carrière, incluant tous les postes qu'il a occupé, avec les périodes correspondantes. C'est grâce à une méthode de ce type (même si elle n'est pas toujours dénommée de cette façon par leurs auteurs), qu'il a été possible d'évaluer dans diverses cohortes de l'industrie de production et de l'utilisation d'amiante, les niveaux cumulés d'exposition individuelle qui ont

permis de quantifier les risques de cancer du poumon et de mésothéliome de la plèvre en fonction des niveaux d'exposition (voir Chapitre 9).

2.2. Marqueurs radiologiques et biologiques d'exposition

Il s'agit de marqueurs radiologiques (plaques pleurales, signes radiologiques de fibrose) et de marqueurs basés sur des prélèvements biologiques (corps asbestosiques, mesure de la charge pulmonaire en fibres d'amiante).

On rappellera simplement ici que l'absence de ces marqueurs chez un sujet ne permet jamais d'exclure qu'il a pu être exposé : les signes radiologiques d'exposition peuvent être absents chez des sujets exposés ; l'absence de fibres d'amiante dans le tissu pulmonaire ne peut être considérée comme le signe d'une non-exposition, en particulier pour le chrysotile, notamment du fait des phénomènes complexes concernant la persistance des fibres dans les tissus (voir Chapitre 6).

La présence de signes radiologiques ne peut pas non plus permettre d'affirmer avec certitude une exposition à l'amiante, en raison de l'existence de faux-positifs pour des raisons diverses (voir Chapitre 12).

La présence de corps asbestosiques ou de fibres d'amiante dans le tissu pulmonaire est par contre considérée comme le signe certain d'une exposition. Elle ne permet cependant pas d'en indiquer la source avec certitude ; ainsi, dans de nombreuses séries autopsiques, on a retrouvé des fibres dans les poumons d'un pourcentage important de sujets pour lesquels aucune notion d'exposition spécifique n'a pu être mise en évidence. A titre d'exemple, Karjalainen *et al.* (1996), dans une série récente de 99 cas de cancer du poumon opérés en Finlande, ont retrouvé la présence de corps asbestosiques dans les poumons de 34 % des patients sans exposition connue à l'amiante. Cependant, la possibilité d'identifier la nature des fibres contenues dans les poumons peut être dans certains cas une indication très fiable de la source d'exposition.

En conclusion il faut souligner que les données fournies par ces indicateurs ne peuvent être utilisés pour quantifier les risques en fonction des niveaux d'exposition.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Asbestos in public and commercial buildings : a literature review and synthesis of current knownledge. Health Effects Institute, Cambridge MA, 1991.

CAMUS M, SIEMIATYCKI J, DEWAR R. Non-occupational asbestos exposure and risk of lung cancer in the female population af asbestos-mining towns : Implications for risk assessments. *Communication personnelle,* 1996.

CHATFIELD EJ. Airborne asbestos levels in Canadian public buildings. In : *Asbestos fibers measurements in buildings atmospheres : Proceedings Mississauga*. Ontario, Canada : Ontario Research Foundation, 1986, pp 177-207.

CHESSON J, HATFIELD J, SCHULTZ B, DUTROW E, BLAKE J. Airborne asbestos in public buildings. *Environ Res*. 1990, **51** : 100-107.

GARDNER MJ, SARACCI R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibers. *In* : *Non-occupational exposure to mineral fibers*, Bignon J, Peto J, Saracci R (Eds.). Lyon : *IARC Sci.Publ.*, 1989, 375-397.

GOLDBERG M, HEMON D. Occupational epidemiology and assessment of exposure. *Int J Epidemiol*. 1993, **22** : S5-S9.

IMBERNON E, GOLDBERG M, GUENEL P, CHEVALIER A, VATRE R, BONENFANT S. Validation of asbestos exposure assessment in a job-exposure matrix in the electricity and gas industry in France : The Matex Project. *Occup Hyg*. 1996, **3** : 193-198.

KARJALAINEN A, NURMINEN M, VANHALA E, VAINO H, ANTTILA S. Pulmonary asbestos bodies and asbestos fibers as indicators of exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1996, **22** : 34-38.

KROMHOUT H, TIELEMANS E, PRELLER L, HEEDERICK D. Estimates of individual dose from current measurements of exposure. *Occup Hyg*, 1996, **3** : 23-39.

MCDONALD JC. Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environ Health Perspect*, 1985, **62** : 319-328.

5 Circonstances et niveaux d'exposition à l'amiante : expositions professionnelles et environnementales

1. Principales circonstances d'exposition à l'amiante

2. Niveaux d'exposition à l'amiante

2.1. Situations de type environnemental
2.2. Situations de type professionnel
2.3. Situations de type para-professionnel
2.4. Synthèse

3. Conclusion : l'utilisation des données d'exposition pourl'épidémiologie et l'estimation des risques au niveau populationnel

Références bibliographiques

5 Circonstances et niveaux d'exposition à l'amiante : expositions professionnelles et environnementales

1. Principales circonstances d'exposition à l'amiante

Diverses situations d'exposition aux fibres d'amiante peuvent être rencontrées. On peut les classer schématiquement en cinq groupes :

- Expositions professionnelles

Il s'agit des personnes qui dans le cadre de leur activité professionnelle produisent (extraction et transformation) l'amiante, utilisent ce matériau directement pour diverses opérations de transformation (textile, Fibrociment, etc.) ou d'isolation thermique ou phonique, ou qui interviennent sur des matériaux contenant de l'amiante. On peut rattacher à cette catégorie diverses activités de bricolage (qui sont parfois, dans la littérature, classées dans la catégorie suivante), ainsi que des expositions professionnelles « passives » concernant les personnes qui travaillent à proximité de postes où des tâches d'intervention sur de l'amiante sont effectuées.

- Expositions para-professionnelles et domestiques

Il s'agit des personnes qui sont en contact de travailleurs du premier groupe, notamment en milieu domestique, et qui peuvent être exposées aux poussières d'amiante transportées notamment par les vêtements de travail. On utilise parfois le terme d'exposition « domestique » pour désigner d'autres sources de pollution occasionnées par des objets ménagers contenant de l'amiante (planches à repasser, gants isolants, grille-pain, appareils de chauffage mobiles, etc.).

- Expositions environnementales

On peut les classer en trois catégories selon la source de pollution.
Pollution émise par une source « naturelle » d'origine géologique, dans certaines régions où le sol contient des fibres d'amiante qui sont inhalées par les personnes qui les respirent à l'occasion d'activités diverses.

Pollution émise par une source « industrielle » ponctuelle (mine d'amiante, usine de transformation d'amiante) qui projette des fibres d'amiante dans le voisinage, ces fibres pouvant être inhalées par les personnes vivant et/ou travaillant dans l'environnement de cette source.

Pollution émise par l'amiante mis en place dans des bâtiments et des installations diverses, et dont des fibres peuvent être relarguées dans l'atmosphère, soit du fait de la dégradation des installations, soit du fait d'interventions sur celles-ci ; on classe dans cette catégorie les expositions des occupants des bâtiments contenant de l'amiante dont l'activité habituelle ne les amène pas à intervenir sur les matériaux contenant de l'amiante, mais qui peuvent inhaler des fibres relarguées (exposition passive « intra-murale »), ainsi que les habitants des *zones urbaines* qui respirent une atmosphère extérieure contenant des fibres d'amiante en provenance des bâtiments et des installations contenant de l'amiante (notamment lors d'opérations de démolition ou d'enlèvement d'amiante) ou de la circulation automobile (freins, embrayages, usure du revêtement routier contenant de l'amiante).

Les conditions d'exposition ont une importance déterminante pour les risques qui leur sont associés. En mettant à part les aspects liés à la concentration et à la nature des fibres qui peuvent être inhalées (voir chapitre 2), on a synthétisé dans le Tableau 1 les principales caractéristiques temporelles de l'exposition correspondant à chaque catégorie.

Tableau 1 : Principales caractéristiques temporelles, correspondant aux différentes circonstances d'exposition

	Professionnel	**Para-professionnel**	**Environ. naturel**	**Environ. industriel**	**Environnement**	
					Intra-mural	Urbain
Age de début	Adulte	Enfance ou adulte	Naissance	Naissance	Enfance	Naissance
Nombre d'années	40 (maximum)	Variable	Vie entière (maximum)	Vie entière (maximum)	60 (maximum)	Vie entière (maximum)
Durée par semaine (heures)	40 (maximum)	168 (maximum)	168 (maximum)	168 (maximum)	40 (maximum)	168 (maximum)
Caractère continu (C) intermittent (I)	C ou I (selon profession)	?	C	C	C	C

Les 3 premières lignes correspondent aux périodes pendant lesquelles on est soumis à l'exposition ; la variable Continu/Intermittent concerne la permanence de la source d'exposition (« continu » n'exclut pas l'existence de niveaux variables selon les moments).

Les situations présentées dans le tableau 1 sont évidemment schématiques et correspondent à des circonstances usuelles, mais qui peuvent varier fortement selon les individus. On a choisi des situations typiques qui sont les suivantes :

- l'activité professionnelle commence à l'âge adulte et dure 40 ans à raison de 40 h/semaine ;

- les expositions para-professionnelles peuvent commencer soit au cours de l'enfance (parent exposé) soit à l'âge adulte (conjoint exposé) ;

- les expositions environnementales naturelles ou par une source industrielle peuvent commencer à la naissance et durer toute la vie ; il en est de même pour les expositions environnementales urbaines ;

- les expositions « intra-murales » peuvent durer pendant toute la scolarité et la vie professionnelle à raison de 40 h/semaine ;

- le caractère continu ou intermittent de l'exposition d'origine para-professionnelle ou domestique ne semble pas évaluable avec les données disponibles.

Soulignons que les durées d'exposition proposées dans le tableau 1, dont la plupart sont des durées maximales, sont destinées à caractériser les principales situations d'exposition possibles et ne prétendent pas refléter des durées d'exposition généralement observées ; ainsi il est évident que l'immense majorité des personnes concernées par les expositions d'origine para-professionnelle ou domestique, ne passe pas 24h sur 24h à son domicile, par exemple.

2. Niveaux d'exposition à l'amiante

Les conditions d'exposition à l'amiante ne peuvent pas être décrites de manière unique. Un mineur professionnel, un travailleur à son poste de travail, une personne séjournant à proximité d'un site géologique susceptible de générer des fibres d'amiante ou un habitant d'une grande cité constituent autant de cas très différents devant être analysés de manière spécifique. De nombreux facteurs sont susceptibles d'influencer l'accumulation des fibres dans l'organisme et donc *a priori* la réaction de celui-ci vis-à-vis de cette agression. Parmi ceux-ci, on peut citer :

- le spectre granulométrique des particules inhalées. Il est maintenant habituel de caractériser la poussière inhalée par la fraction correspondant aux fibres de moins de 3 microns en diamètre, de longueur supérieure à 5 microns et de rapport longueur/diamètre supérieur à 3. Mais de plus en plus d'études s'intéressent à la fraction des fibres les plus fines, notamment pour la caractérisation des situations environnementales.

- la dose totale de particules inhalées qui sera exprimée comme le produit de la concentration multipliée par la durée d'exposition. Mais, bien que les pathologies associées à l'amiante soient des pathologies à long terme pour lesquelles il est vraisemblable que seule la dose totale est importante pour le déclenchement de celles-ci, les connaissances actuelles ne permettent pas d'exclure des différences de comportement de l'organisme selon la manière dont cette dose est répartie dans le temps. Une même dose, inhalée de manière continue à concentration constante ou en terme de pics d'exposition séparés par des périodes de faible exposition pourrait entraîner des effets différents. La manière dont sont évalués les concentrations et les temps de référence peuvent donc avoir, le cas échéant, une importance capitale dans l'évaluation des risques.

- Pour les expositions professionnelles les concentrations sont le plus souvent évaluées en terme de moyenne pondérée sur 8 heures lorsque l'on s'intéresse à des expositions à postes fixes pour lesquels l'activité est reproductible, ou sur une heure (voire 15 minutes) en cas de travaux donnant lieu à des expositions ponctuelles. Dans le cas d'expositions de type environnemental, les faibles niveaux d'exposition qui correspondent à cette exposition « passive » sont mieux évalués si on tente de les quantifier sur des périodes de plus longue durée, par exemple la semaine, le mois ou l'année.

Par ailleurs, les méthodes de prélèvement et de comptage peuvent conduire à des quantifications très différentes selon les modes opératoires retenus (cf. chapitre 3).
Les systèmes de référence actuellement utilisés pour cette métrologie des fibres d'amiante ne se sont toutefois imposés que petit à petit, et il faut bien garder à l'esprit que les données de la littérature ne permettent pas de retrouver l'intégralité des éléments correspondant aux paramètres cités. Le plus souvent ces données, établies de manière ponctuelle, ne permettent pas d'évaluer de façon assurée l'exposition réelle d'un sujet sur la période ayant entraîné une éventuelle pathologie.

Pour tenter de caractériser au mieux les conditions et les niveaux d'exposition, six cas-types ont été retenus, recouvrant différentes situations environnementales, professionnelles et para-professionnelles :

- situations de type environnemental :
  - -exposition correspondant au fond de pollution rural et urbain
  - - exposition à proximité d'un site géologique ou industriel
  - - exposition passive à l'intérieur des locaux

- situations de type professionnel :

- exposition à des postes de travail fixes
- exposition à des pics de pollution intermittents
-

- situations de type para professionnel :
  - exposition du « bricoleur»
  - exposition domestique

Pour chacune de ces situations, on rappellera les principales circonstances d'exposition et des valeurs typiques de concentrations en fibres d'amiante publiées dans la littérature.

2.1. Situations de type environnemental

2.1.1 Fond de pollution rurale et urbaine

Caractéristiques de la pollution

Pour ces situations, la pollution est constituée pour la plus grande partie par des fibres de chrysotile. Il apparaît également que la proportion de fibres courtes (< à 5 µm) est plus importante que celle des fibres longues (> à 5 µm) sans qu'il soit possible d'établir un rapport fixe. D'une manière générale, on n'observe pas de corrélation claire entre les niveaux de concentration en zone urbaine et la densité de la circulation automobile, bien que les valeurs mesurées soient toujours plus élevées dans une zone donnée lorsque la circulation est importante. Une hypothèse avancée (Chiappino *et al.*, 1993) serait que les véhicules ne constitueraient pas une source de pollution primaire, mais qu'ils ne participeraient qu'à une défibrillation et/ou une remise en suspension de fibres générées par ailleurs.

Il est également établi que le niveau de pollution en ville varie avec la saison, les niveaux les plus élevés étant observés au printemps et en été. Ceci a été observé, par exemple, pour la ville de Milan (Chiappino *et al.*, 1991 ; 1993), et des effets semblables ont été relevés à Paris par le LEPI Laboratoire d'Etude des Particules inhalées (Martinon *et al.*, 1996).

Niveaux de concentration

Un certain nombre de données sont disponibles dans la littérature internationale. Elles ne sont toutefois pas toutes exprimées avec les mêmes unités et il importe de vérifier les méthodes de comptage et d'analyse utilisées par les expérimentateurs si l'on souhaite comparer ces données (voir chapitre 3). Pour illustrer ces difficultés, Howitt *et al*. (1993) reprennent un certain nombre d'études effectuées sur plusieurs sites américains et mettent en parallèle les niveaux qu'il aurait été nécessaire de mesurer par microscopie optique à contraste de phase (MOCP) et les valeurs obtenues en microscopie électronique à transmission (MET). Ces valeurs (voir tableau 2 ci-dessous) diffèrent de plusieurs ordres de grandeur. En particulier, la sensibilité de la microscopie optique et le fond de pollution en autres fibres que l'amiante en zone urbaine rendent inadéquate cette technique pour ce type de détermination. Une valeur moyenne de 0,39 f/l (MET) est mentionnée pour l'ensemble des mesures effectuées sur 48 sites extérieurs. En ville, ces valeurs sont plus élevées et atteignent des valeurs moyennes de 1 f/l (Sacramento et San Francisco), 3 f/l (San Diego), 9 f/l à Los Angeles et même 150 f/l à San José.

Tableau 2 : Concentrations en amiante mesurées dans l'air extérieur (d'après HOWITT et al., 1993).

Concentrations moyennes (Fibres/cc)	Méthode de mesure	Description des données

0.00039	MET	48 sites–concentrations ambiantes extérieures
0.000001	MOCP Equivalent	48 sites–concentrations ambiantes extérieures
0.000055 #	Gravimétrique	48 villes US–air ambiant
0.001	MET	Sacramento–2 sites–pollution urbaine
0.000003	MOCP Equivalent	Sacramento–2 sites–pollution urbaine
0.001	MET	San Francisco Bay Area–8 sites
0.000003	MOCP Equivalent	San Francisco Bay Area–8 sites
0.009	MET	South Coast (LA) Air Basin–8 sites
0.000003	MOCP Equivalent	South Coast (LA) Air Basin–8 sites
0.003	MET	San Diego
0.000009	MOCP Equivalent	San Diego
0.15	MET	San Jose
0.000047	MOCP Equivalent	San José

Valeur médiane

Le rapport du Health Effect Institute (HEI-AR, 1991) synthétise diverses études effectuées entre 1971 et 1985. Une partie des mesures est exprimée en masse. Les valeurs mentionnées n'excèdent pas dans ce cas 1 ng/m^3 – soit environ 0,5 F/l – en milieu rural avec des concentrations médianes inférieures de 1 à 2 ordres de grandeur. En site urbain, les valeurs sont en grande majorité (98,5 %) inférieures à 20 ng/m^3 (environ 10 F/l) avec des valeurs médianes ne dépassant pas 3 ng/m^3 (environ 1,5 F/l). D'autres mesures sont exprimées directement en nombre de fibre par ml. Les valeurs moyennes sont dans ce cas le plus souvent inférieures à 0,6 F/l, quelques valeurs atteignant toutefois 8 F/l en zone urbaine.

Un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO, 1986) fait état de valeurs comparables : inférieures à 1 F/l en milieu rural et s'échelonnant de moins de 1 F/l à 10 F/l en milieu urbain. Ces données s'appuient sur des prélèvements effectués dans divers pays :

En Autriche (MEB) : moins de 0,1 F/l en milieu rural, moins de 0,1 F/l dans des villages avec et sans éléments de construction en amiante ciment, 0,1 F/l pour un trafic urbain léger et 4,6 F/l pour une zone à trafic routier important.

Au Canada (MET) : en ville, moins de 2 F/l en moyenne avec des pointes à 4F/l. Des situations de fort trafic ont donné lieu à des valeurs de concentration pouvant atteindre 13 F/l (Toronto)

En Allemagne (MEB) : en zone urbaine, 0,2 F/l en situation de trafic léger et pouvant atteindre jusqu'à 5 F/l pour une circulation importante.

Au Japon, Kohyama (1989) mentionne en milieu agricole une concentration moyenne sur 4 mesures, de 14,0 F/l (étendue : 4-91 F/l). En milieu urbain, pour 8 mesures, la valeur moyenne est de 19,8 F/l avec des valeurs extrêmes de 4 et 111 F/l. Dans des îles isolées, il indique une valeur de 9,7 F/l (étendue : 4-48 F/l) sur 19 mesures. Ces valeurs, qui semblent

très élevées, sont exprimées en nombre total de fibres (< et > 5 mm) ; l'auteur indique une correspondance de 18 F/l en fibres totales pour 0,36 F/l en fibres longues > 5 mm.

En France, on ne dispose, pour la pollution urbaine, que de données concernant Paris. Une première étude de Sébastien *et al*. (1990), menée dans le cadre des travaux du LEPI, fait état pour Paris de 20 % de valeurs (25 sur 126) égales ou supérieures à 1 ng/m^3 (environ 0,5 F/l). Pour 99 % des situations la concentration est inférieure à 7 ng/m^3 (environ 3,5 F/l). La valeur la plus élevée correspondait à 9 ng/m^3 (environ 4.5 F/l). Plus récemment, une deuxième campagne de mesures a été menée sur une année, entre juillet 1993 et juillet 1994 par le LEPI sur 4 sites parisiens différents (Martinon *et al*., 1996). Cent seize prélèvements ont ainsi été effectués correspondant à des durées de mesure d'une quinzaine de jours. Dans cette étude la valeur moyenne retrouvée est de 0,47 F/l avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 1,09 F/l alors que les valeurs médianes selon les stations de mesure varient entre 0,08 et 0,15 F/l. La fraction correspondant aux fibres courtes (inférieures à 5 µm) a également été déterminée. La gamme des concentrations varie de 0,08 à 2,73 F/l. La concentration maximale d'amiante dans l'air, retrouvée sur l'ensemble des échantillons, toutes longueurs confondues, est de 3 F/l.

2.1.2 Sites géologiques ou industriels

Caractéristiques de la pollution

Il existe un certain nombre de sites naturels où des roches fibreuses sont affleurantes. L'érosion naturelle sur ces sites entraîne une dégradation de la roche qui conduit à la libération de fibres pouvant migrer à distance du site, celle-ci dépendant des configurations orographiques locales et du régime des vents dominants. Ces situations peuvent conduire à des expositions non négligeables pour d'éventuelles populations habitant à proximité de ces sites. Il peut en être de même à proximité des sites miniers ou d'usines d'amiante-ciment, par exemple. Dans de telles circonstances les doses inhalées par les personnes doivent être évaluées sur la base de durées de 24 heures par jour, 365 jours par an.

Concentrations

SITES GEOLOGIQUES

Au niveau international on dispose de données concernant divers pays. A titre d'exemple, on a résumé celles qui sont relatives à un site turc et un site italien.

En Turquie, Yazicioglu (1976, 1980) mentionne des résultats de mesures effectuées dans différents villages à proximité de gisements d'érionite affleurante donnant lieu à une importante érosion naturelle. Bien que l'érionite ne soit pas une amiante, les concentrations mesurées ont un certain intérêt. Des valeurs de 6 F/l ont été relevées en valeur moyenne dans ces régions. Des valeurs aussi élevées que 100 F/l ont également été enregistrées, une valeur atteignant 300 F/l dans un espace servant d'habitation. Mais il s'agit là de valeurs associées à une activité humaine, les matériaux du gisement étant utilisés dans les habitations.

En Italie, Chiappino *et al*. (1993) citent une valeur de 2,5 F/l en fibres totales à proximité d'une source naturelle de serpentine dans la « Valle di Susa ». Pour une partie (1,1 F/l) cette pollution est constituée de fibres courtes de chrysotile, pour l'autre partie de fibres d'amphibole se répartissant pour 0,7 F/l en fibres courtes et pour 0,7 F/l en fibres longues. A proximité d'un massif strictement granitique, aucune fibre n'est détectée.

En France, on retiendra plus particulièrement l'étude effectuée par le LEPI en Corse en 1982 (Billon-Galland *et al.*, 1983). La Corse peut être divisée globalement en deux secteurs bien distincts sur le plan géologique, séparés par un relief montagneux NNW, SSE. La partie ouest est constituée par une zone de socle cristallin où prédominent des roches de type granitique. A l'est on trouve une zone de schistes lustrés jalonnée de petits massifs ultrabasiques serpentiniques comprenant des « zones amiantifères » dont certains ont fait l'objet d'exploitations minières anciennes. Le site de la mine de Canari (côte occidentale du Cap Corse) qui a donné lieu à une exploitation industrielle jusqu' en 1965, est lui-même situé dans cette zone est. Deux séries de prélèvements (durée de prélèvements de 11 heures) ont été effectuées sur deux ensembles de quatre villages respectivement situés dans les zones ouest et est.

A une exception près, seul le chrysotile a été identifié dans les prélèvements de la zone ouest. Aucune concentration ne dépasse la valeur de 2 ng/m^3 (environ 1 F/l) ; 12 des 16 mesures sont inférieures à 0,3 ng/m^3. Ces villages peuvent être considérés comme des villages témoins. Dans la zone des schistes lustrées (zone est), deux variétés d'amiante ont été retrouvées : le chrysotile et la trémolite, minéraux présents et décrits par les géologues dans les lentilles serpentiniques de Corse dans des proportions variables en fonction de la localisation. La pollution atmosphérique peut être mise ici en relation directe avec l'érosion naturelle. Les concentrations relevées sur ces sites sont variables, non seulement d'un site à l'autre mais également dans un même village, pouvant atteindre des niveaux élevés : de « non détecté » à 200 ng/m^3 (100 F/l).

SITES MINIERS ET INDUSTRIELS

Le rapport de l'OMS déjà cité (WHO, 1986) fait état de valeurs de concentrations mesurées dans divers pays à proximité de sites miniers. Au Canada, sur 11 sites répartis sous le vent de 5 mines, la concentration moyenne (mesurée au MET) s'établit à 47,2 F/l en prenant la totalité des fibres présentes dans l'échantillon prélevé. Cette valeur est de 7,8 F/l pour la fraction des fibres supérieure à 5 µm. Les valeurs maximales relevés dans les mêmes conditions s'établissent respectivement à 97,5 F/l et 20,6 F/l. Dans le même temps les valeurs de référence du fond de pollution relevé en ville étaient respectivement pour les mêmes conditions de comptage de 14,7 F/l et de 0,7 F/l. Sont également mentionnées des valeurs relevées en Afrique du sud correspondant à des niveaux de 2 à 11 F/l dans des zones d'habitation de travailleurs sur le site de la mine et de 0,2 à 0,8 F/l pour des résidences situées à l'extérieur de celle-ci.

A proximité d'usines d'amiante-ciment des valeurs moyennes de 0,5 F/l (0 à 2,2 F/l) ont été mesurées en Autriche, de 0,2 F/l (MEB) en Afrique du sud. Pour la même situation une étude allemande indique des valeurs (MEB) de 2F/l à 300 mètres sous le vent de l'usine, 0,8 F/l à 700 mètres et de 0,6 F/l à 1000 mètres. Près d'un dépôt d'amiante, une valeur moyenne de 0,2 F/l a été obtenue en Autriche (0 à 0,5 F/l).

En ce qui concerne le site italien de Casale-Monferrato pour lequel un excès de mésothéliome a été observé (voir chapitre 7), et où une importante activité industrielle de fabrication de produit en amiante-ciment a existé, on notera que des concentrations élevées en amphibole (pouvant atteindre jusqu'à 6 F/l) ont été relevées à proximité des usines, valeurs très largement supérieures à celles retrouvées dans les autres villes italiennes objet de l'étude ; ainsi, la concentration atmosphérique moyenne d'amiante totale mesurée à Casale-Monferrato est de 48,4 F/l, et de 5,6 F/l à Brescia (Chiappino *et al.*, 1993). On a également observé dans la ville de Casale une proportion très importante de fibres courtes de chrysotile (jusqu'à 77 F/l). La

concentration en fibre longue de chrysotile est elle-même élevée, atteignant en certains points proches des usines des valeurs de 10 F/l.

En France, l'étude du LEPI en Corse (Billon-Galland *et al*., 1983) sur le site de la mine d'amiante de Canari, mentionne une concentration de 15 000 ng/m^3 (environ 7 500 F/l) dans un bâtiment désaffecté de l'ancienne exploitation minière. Des mesures ont été faites dans les villages autour de la mine. De fortes valeurs mesurées dans le village d'Albo, situé à 5 km de la mine, montrent qu'il existe probablement une source plus localisée d'émission de fibres d'amiante, que l'on peut situer dans l'ancienne crique d'Albo comblée par les déchets de la mine. Les auteurs signalent que les prélèvements ont été effectués par grand vent et que les concentrations mesurées en extérieur sont probablement inférieures à celles que l'on obtiendrait par temps calme.

Une étude menée plus récemment (1994-1995) par l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques INERIS (Paquette et Blanchard, 1995) sur ce même site, mentionne des valeurs (MEB) qui atteignent 12,9 F/l (fibres de longueur supérieure à 5 μm) sur le site même de l'usine à l'intérieur de bâtiment. En ce qui concerne l'environnement immédiat du site, exceptés les deux points de prélèvement les plus proches du site d'exploitation, Cannelle au nord et Albo au sud, les concentrations mesurées près des hameaux ou villages sont faibles, inférieures à 1 F/l, et équivalentes à celle du bruit de fond du Cap Corse évalué par l'échantillonneur de Barratelli (maximum 1,1 F/l). Au cours de cette étude, 41 mesures ont été effectuées sur 10 sites. Les durées de prélèvements ont été dans tous les cas de une semaine. La pollution était constituée en quasi totalité de chrysotile à l'exception de quelques traces de trémolite sur 3 échantillons en provenance de la dégradation naturelle des roches affleurantes de la région.

2.1.3 Exposition passive à l'intérieur des locaux

Au niveau international, le rapport du HEI-AR (1991) présente deux séries d'études. La première série (13 études) collige les résultats de mesures effectuées entre 1974 et 1987, exprimés en masse (TEM méthode directe ou indirecte). L'ensemble comprend 643 valeurs obtenues dans des bâtiments scolaires ou des immeubles. Les moyennes arithmétiques des concentrations relevées dans le cadre de ces différentes études sont extrêmement variables en fonction de la nature et de l'état de dégradation du revêtement. Elles oscillent entre 1,1 ng/m^3 et 217 ng/m^3(environ 0.5 et 113 F/l). Les valeurs médianes sont comprises entre 0,5 ng/m^3 et 121,5 ng/m^3(environ 0.25 et 60 F/l).

La deuxième série, quant à elle, reprend les résultats de 19 études effectuées entre 1982 et 1991 et dont les résultats sont exprimés en nombre de fibres par millilitre. Les valeurs correspondent à 1377 prélèvements d'atmosphère effectués dans 198 bâtiments. La figure 1 ci-dessous présente un récapitulatif de l'ensemble de ces valeurs classées par nature de bâtiments.

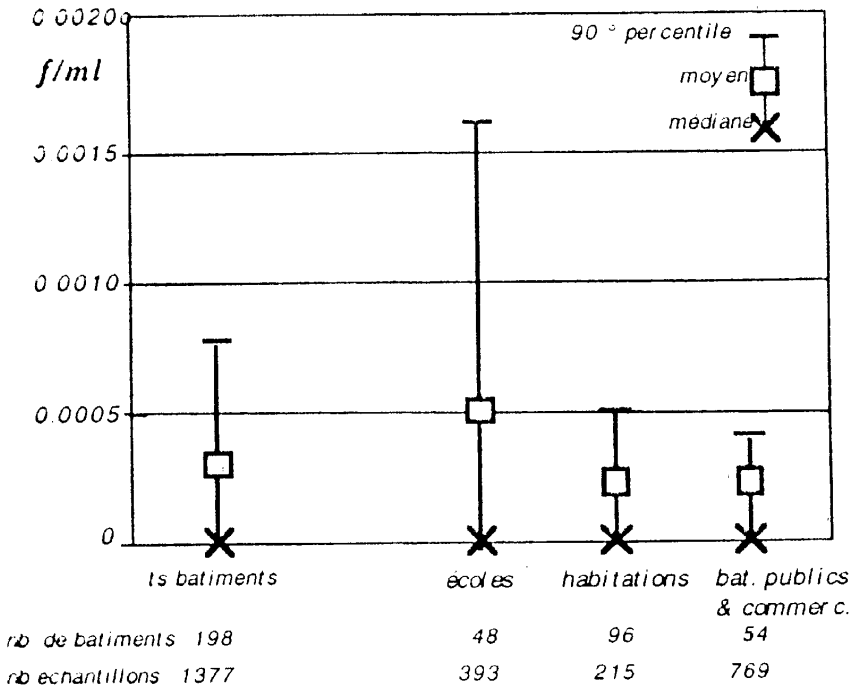


Figure 1 : Distribution des concentrations atmosphériques moyennes par type de bâtiment (d'après HEI-AR).

Le rapport de l'OMS (WHO, 1986) compile de nombreuses valeurs provenant de diverses études :

- au Canada, une étude de 1982 portant sur 19 bâtiments cite des valeurs (MET) comprises entre 0 et 0,3 F/l. Une autre étude mentionne pour 10 bâtiments des valeurs pouvant atteindre 9 F/l.

- en Allemagne, des mesures réalisées dans 45 lycées (en 1984) montrent des valeurs (MEB) comprises entre 0,1 et 1,1 F/l ; pour 5 écoles (en 1984) les valeurs (MEB) sont comprises entre 0,1 et 11 F/l ; dans des bâtiments publics contenant des gaines de ventilation ou des plaques d'amiante-ciment les valeurs sont comprises entre 0,1 et 0,2 F/l ; dans des bâtiments publics floqués les valeurs s'échelonnent entre 1,0 et 10,0 F/l ; dans des habitations avec des radiateurs électriques des valeurs de 0,1 à 6,0 F/l sont observées.

Un rapport de l'Environmental Protection Agency (EPA, 1988) indique des valeurs (MET) beaucoup plus élevées correspondant à une valeur moyenne de 6 F /l sur 94 bâtiments non scolaires (de 0 à 200 F /l) et une valeur moyenne de 30 F /l pour 41 écoles (de 0 à 100 F/ l).

Howitt *et al.* (1993) mentionne des valeurs moyennes (MET) respectivement de 0,99 F/l dans 6 bâtiments sans matériaux contenant de l'amiante, de 0,59 F/l dans 6 bâtiments avec des

matériaux contenant de l'amiante en bon état et 0,73 F/l dans 37 bâtiments comportant des matériaux contenant de l'amiante en mauvais état.

En France, une étude de Sébastien *et al*. (1976,1980) menée dans les années 70 dans 21 bâtiments à Paris montre, pour 135 prélèvements, une valeur moyenne de concentration (moyenne arithmétique) de 35 ng/m^3 (environ 17 F/l). Les mesures ont été faites en microscopie électronique à transmission, méthode indirecte. La valeur médiane des concentrations s'établit à 1,8 ng/m^3 (environ 1F/l). Des valeurs aussi élevées que 518 ng/m^3 et 751 ng/m^3 (environ 260 et 375 F/l) sont signalées pour des locaux comportant des flocages très dégradés.

- un rapport du LEPI (Gaudichet *et al*., 1989) portant sur 1469 mesures effectuées ces dix dernières années dans des bâtiments publics ou privés comportant des revêtements à base d'amiante fait état pour 64 % d'entre eux de concentrations inférieures à 5 F/l (MET – méthode indirecte) correspondant à une absence de pollution, pour 26 % d'entre eux de concentrations comprises entre 5 et 25 F/l et pour les 10 % restant de concentrations dépassant 25 F/l, traduisant une dégradation avancée.

- une étude de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie d'Ile-de-France (Laureillard et Beaute, 1995) portant sur 77 prélèvements atmosphériques effectués entre 1992 et 1994 dans des locaux floqués conduit pour 77,5 % d'entre eux à des concentrations inférieures à 5 F/l (MET – méthode indirecte), pour 15,5 % d'entre eux à des concentrations comprises entre 5 et 25 F/l et pour les 7,5 % restant à des concentrations supérieures 25 F/l. Ce rapport mentionne également diverses valeurs obtenues dans des locaux comportant des sources d'amiante autre que des flocages. Dans des locaux avec clapets coupe-feu, les valeurs étaient comprises entre 0,06 et 1,9 F/l. Dans des bureaux paysagers, ces valeurs étaient comprises entre 0,35 et 2,83 F/l.

2.2. Situations de type professionnel

On peut schématiquement distinguer deux grands types d'exposition à l'amiante :

- à des postes de travail fixes, qu'on rencontre dans les industries de production (mines), de transformation (amiante-textile et amiante-ciment notamment) et d'utilisation primaire de l'amiante (isolation dans les bâtiments ou industrie navale par exemple). Les travailleurs concernés occupent le même poste tout au long de leur journée de travail, et sont exposés de façon continue ; les concentrations d'amiante dans l'atmosphère de travail sont plus ou moins stables, et peuvent inclure des pics de pollution plus ou moins longs, ce qui implique, pour évaluer les niveaux d'exposition, des stratégies de mesure sur des périodes représentatives suffisamment longues ;

- à des postes de travail entraînant des expositions sporadiques, qu'on rencontre dans de très nombreuses professions où les travailleurs sont amenés à exécuter certaines tâches d'intervention sur des matériaux contenant de l'amiante ; la fréquence et la durée de ces tâches peuvent être extrêmement variables d'une profession à l'autre, voire au sein de la même profession (d'une fois par an pendant quelques minutes à plusieurs fois par jour pendant plusieurs heures). L'évaluation du niveau d'exposition et surtout de l'exposition cumulée sur une longue période, sont particulièrement difficiles dans ces circonstances de pics intermittents d'exposition.

2.2.1 Exposition à des postes de travail fixes

L'OMS (1986) a compilé de nombreuses études correspondant à la période « historique ». Les valeurs atteignaient couramment la dizaine de fibres/cm^3. Elles ont pu atteindre la centaine de fibres/cm^3 dans les mines, l'industrie textile et la construction navale avec des valeurs de pics encore plus élevées (voir figure 2 ci-dessous) :

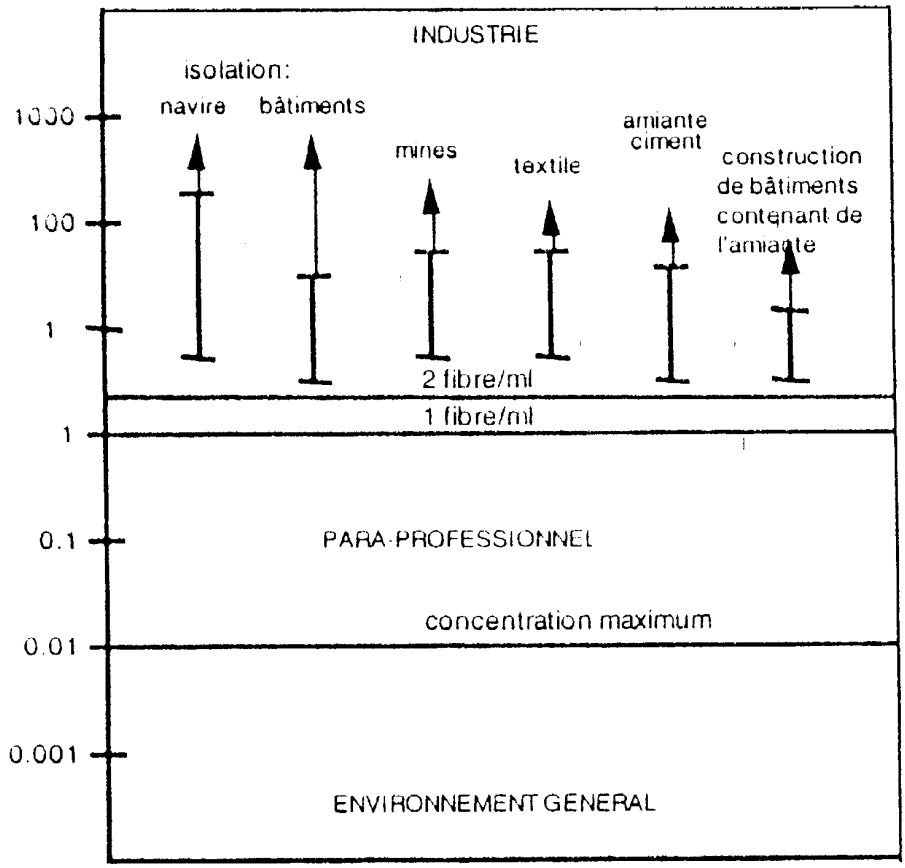


Figure 2 : Concentrations atmosphériques moyennes (barres) et concentrations atteintes lors des pics (flêches) en milieu de travail dans diverses branches de l'industrie de l'amiante (données internationales) d'après AFA.

Plus récemment, dans les pays qui se sont dotés d'une réglementation, l'aménagement des postes de travail dans l'industrie de l'amiante (postes fixes) a permis de diminuer considérablement ces valeurs. Les valeurs relevées en Grande-Bretagne dans les années 70 font état de niveaux le plus souvent inférieurs à 2 f/ml. Le tableau 3 ci-dessous, repris du rapport de l'OMS, regroupe ces valeurs par branche d'activité.

Tableau 3 : Niveaux d'amiante dans différentes industries de transformation au Royaume Uni, 1972-1978 * (d'après OMS, 1986).

Industrie	Nombre de mesures	Pourcentage de mesures		
		< 0.5	< 1.0 (fibres/ml)	< 2.0
Amiante-ciment	845	86.5	95.0	98.5
Papier/ cartons	135	87.0	98.2	99.6
Matériaux de friction	900	71.0	85.5	95.0

Textiles	1304	58.5	80.7	95.0
Calorifugeage	545	54.0	72.5	88.6

* Source : Health and Safety Commission (1979).

L'intégralité des valeurs disponibles dans la littérature internationale antérieurement à 1983 a été compilée dans un document en langue allemande (Woitowitz *et al*., 1983). L'ensemble de ces données n'est pas facilement interprétable par manque d'homogénéité, dans la mesure où de nombreuses valeurs anciennes ont été obtenues à partir de méthodes d'évaluation non stabilisées (résultats souvent exprimés en masse plutôt qu'en nombre de fibres).

Au niveau français, on ne dispose que de peu de données d'exposition correspondant à la période antérieure à 1977. Certaines situations industrielles où l'amiante a été mise en œuvre sans aménagements particuliers des postes de travail, ont certainement conduit à des concentrations dépassant largement plusieurs dizaines de fibres/ml. La mise en place du décret de 1977 rendant obligatoire le contrôle périodique des concentrations aux postes de travail a permis de disposer des valeurs d'ambiance et de suivi individuel des opérateurs de l'ensemble des secteurs professionnels de l'industrie transformatrice. Depuis cette date de nombreux aménagements ont été apportés aux postes de travail, se traduisant par une diminution régulière des concentrations.

De 1977 à 1983, le pourcentage de postes de travail dans l'ensemble de l'industrie transformatrice pour lesquels la concentration dépassait 2 f/ml est passé de 28 % à 3,5 %. Pour les concentrations comprises entre 1 f/ml et 2 f/ml ce pourcentage est passé de 25 % à 13,4 %. En 1983, 83,1 % des concentrations correspondaient à des valeurs inférieures à 1 f/ml contre 47 % en 1977.

Ces valeurs correspondent, pour 1983, à des prélèvements individuels au niveau de 894 points de mesure supposés représentatifs de l'exposition de 3197 salariés effectués dans le cadre de l'application de la réglementation ; les mesures ont été effectuées en microscopie optique à contraste de phase conformément à celle-ci.

On trouvera dans la figure 3 le pourcentage de salariés exposés en fonction de trois niveaux de concentration (concentration supérieure à 1 f/ml, concentration comprise entre 0,5 f/ml et 1 f/ml, concentration inférieure à 0,5 f/ml) pour les années 1980 à 1994. En 1994, 15 sociétés participaient à ce bilan pour un total de 2480 salariés répartis dans 19 établissements.
d'après AFA

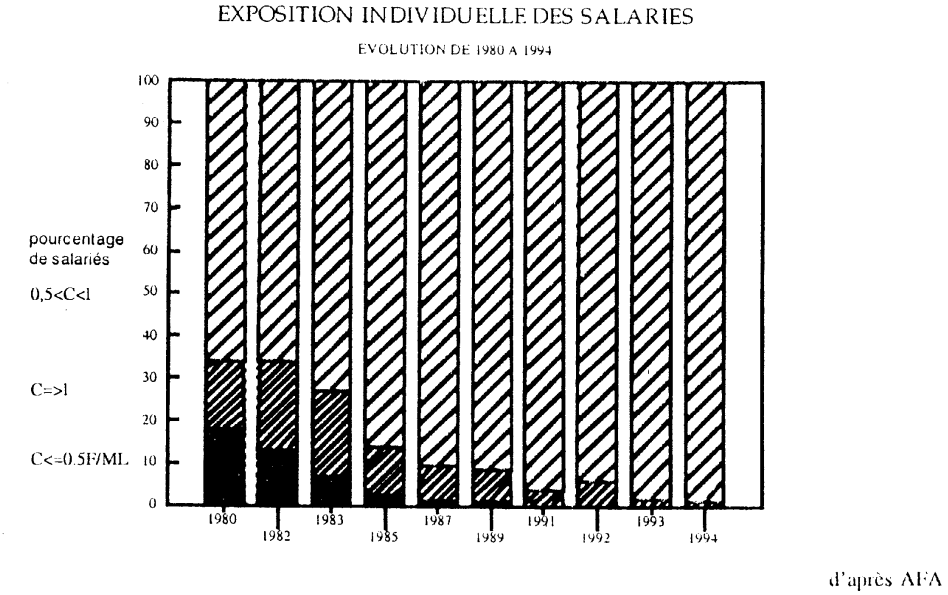


Figure 3 : Exposition individuelle des salariés dans l'industrie de l'amiante (postes fixes). Evolution de 1980 à 1994

On notera que ce bilan est établi sur la base des données recueillies par l'Association Française de l'Amiante au niveau de ses adhérents. Certaines entreprises de ce secteur industriel (activité de transformation de l'amiante) ne sont pas membres de cette organisation et ne figurent donc pas dans ces statistiques. Il faut également souligner que la population concernée, qui travaille dans l'industrie de la transformation de l'amiante, ne représente qu'une très faible proportion de la population exposée à l'amiante actuellement. La très grande majorité de la population exposée l'est du fait de travaux d'intervention sur des matériaux contenant de l'amiante, c'est à dire de façon intermittente.

2.2.2 Exposition à des pics de pollution intermittents

Au niveau international, les données relatives aux expositions sporadiques telles qu'elles sont rencontrées au niveau de postes de travail de certains « utilisateurs » d'amiante ou relatives à des opérations d'entretien de matériel industriel ou de bâtiment se retrouvent dans la compilation réalisée par Woitowitz *et al.* en 1983.

Différentes données concernant des opérations de maintenance sont également reprises dans le rapport de l'HEI-AR (1991). Les valeurs mentionnées sont très variables et s'échelonnent de 0,02 à 11 f/ml en fonction de la nature de l'activité considérée. Corn (1994) cite également des valeurs de concentration pour des travaux dans des bâtiments qui s'échelonnent de 0 à 0.228f/ml (fibres > 5 µm). Les activités concernées sont relatives à des travaux de démontage de faux-plafond, de passage de câble, de travaux d'électricité et d'encapsulation.

En France, diverses déterminations de concentrations ont été effectuées par les caisses régionales d'assurance maladie (CRAM) dans le cadre de leur mission de contrôle. Ces valeurs sont enregistrées dans la base de données COLCHIC gérée par l'Institut National de Recherche sur la Sécurité (INRS). Sont également disponibles des données correspondant à des prélèvements et analyses effectués par les laboratoires agréés à la demande d'industriels, dans le cadre de l'application de la réglementation, notamment par le laboratoire d'étude des particules inhalées (LEPI) et le laboratoire d'hygiène et de contrôle des fibres (LHCF). Une

partie de ces résultats est actuellement centralisée dans la base de données EVALUTIL qui intègre également les valeurs de la littérature internationale publiées depuis 1983 (Réseau National de Santé Publique, 1995). L'ensemble des données correspond à des mesures effectuées en microscopie optique à contraste de phase et les résultats exprimés en f/ml. Diverses mesures correspondant à des prélèvements de courte durée ont été effectuées spécialement dans le cadre de l'étude EVALUTIL et sont bien documentées. L'étendue des valeurs mentionnées est là aussi extrêmement large et fortement dépendante de l'opération effectuée. Parmi celles-ci on citera quelques valeurs typiques de concentration :

- entre 5 et 10 f/ml mesurées sur 30 minutes lors de changement d'éléments de friction et nettoyage à la soufflette sur des machines de fabrication de carton ondulé

- entre 1.6 et 1.87 f/ml lors d'opération de grattage de joint sur des brides de vanne dans l'industrie papetière

- une valeur de 0,72 f/ml lors de soudage au chalumeau avec protection thermique en amiante

- entre 0.27 et 1.52 f/ml pour de la découpe de joint à la cisaille

- entre 0.58 et 1.01 f/ml lors de la remise en état d'un presse-étoupe de vanne

- une valeur de 0,3 f/ml lors de la manipulation de carton d'amiante dans un magasin (sans découpe)

- entre 0.15 et 0.41 f/ml lors de la dépose de faux-plafonds

- entre 0.53 et 0.78 f/ml lors du perçage de trous dans un flocage (sur 20 minutes)

entre 0.7 et 1.19 f/ml lors de démontage d'un tambour de frein sur un véhicule poids lourd (sur 4 minutes).

L’annexe 1 présente un certain nombre de ces résultats. Les valeurs retrouvées sont typiquement comprises entre 0,01 et 10 f/ml.

D'une manière générale on dispose donc d'un certain nombre de mesures fiables relatives à différents postes de travail, même si un certain nombre de ces situations sont peu ou pas documentées. On constate toutefois que pour la même opération élémentaire, les concentrations mesurées peuvent différer d'un ordre de grandeur en fonction de paramètres difficiles à préciser. Par ailleurs, les durées d'exposition réelles sur l'ensemble d'une vie professionnelle sont extrêmement différentes d'un individu à un autre, y compris pour des métiers identiques, et difficiles à appréhender. Il est difficile dans ces conditions de définir des profils d'exposition standards quantifiés de manière précise pour ce type d'exposition. Certains auteurs (BK-report, 1994) retiennent toutefois des conditions-type d'évaluation des niveaux en fixant notamment des durées minimales d'exposition, permettant un calcul des quantités de fibres inhalées y compris pour des opérations ponctuelles de très courtes durées. Pour une durée de travail calculée sur une base journalière (8 heures travaillées), la durée minimale d'exposition retenue est de 1 heure (1/8 d'équipe), quelle que soit la durée réelle de l'opération élémentaire prise en compte. Pour un travail plus régulier effectué sur une base hebdomadaire dans le cadre de travail en équipe, la durée minimale d'exposition retenue est de 0,5 heure (1/16 d'équipe) correspondant à 2,5 heure/semaine.

Ce choix revient certainement à majorer les doses réellement inhalées par les ouvriers, mais a le mérite de permettre des regroupements des sujets exposés en catégories homogènes susceptibles, à terme, de faciliter l'interprétation des résultats des mesures de concentration.

2.3. Situations de type para-professionnel

En ce qui concerne les expositions para-professionnelles, relatives notamment aux activités de bricolage, il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'évaluer les niveaux d'exposition de façon fiable. Pour chaque opération élémentaire – soudage, découpe de carton d'amiante, découpe ou perçage d'amiante-ciment... – il paraît légitime de considérer les pics d'émission comme identiques à ceux relevés lors des opérations industrielles de même nature. Les différences éventuelles de niveau d'exposition, en terme de dose inhalée, sont à rechercher au niveau des durées d'exposition, le bricoleur n'effectuant pas ces opérations avec la même fréquence que le professionnel.

Quelques situations particulières d'exposition para-professionnelles ont donné lieu à des mesures de concentrations atmosphériques. On signalera en particulier l'étude menée par le LEPI (Luce *et al.*, 1994) en Nouvelle Calédonie, dans l'environnement de sites de trémolite affleurante donnant lieu à une érosion naturelle et à une activité traditionnelle de blanchiment des habitations de la région (hors exploitation industrielle). Des valeurs de 59 F/l et 669 F/l ont été retrouvées dans des nuages de poussière soulevés par le passage de véhicules sur les routes. La préparation du badigeon a conduit à des valeurs de 558 F/l et des valeurs aussi élevées que 78000 F/l ont été mesurées lors du nettoyage de maisons.

2.4. Synthèse

Malgré les difficultés liées à l'évolution des techniques de mesure, il est possible de fixer avec une certaine fiabilité les plages de valeurs des niveaux d'exposition correspondant aux grandes catégories définies.

On trouvera une synthèse de ces valeurs dans la figure 4 ci-dessous qui fixe les fourchettes d'exposition des différentes situations retenues. Les concentrations correspondent à des comptages effectués en microscopie électronique (F/l) pour les situations de type environnemental, et en microscopie optique à contraste de phase (f/ml) pour les situations de type professionnel. Elles regroupent sans distinction des valeurs anciennes et des valeurs obtenues plus récemment.

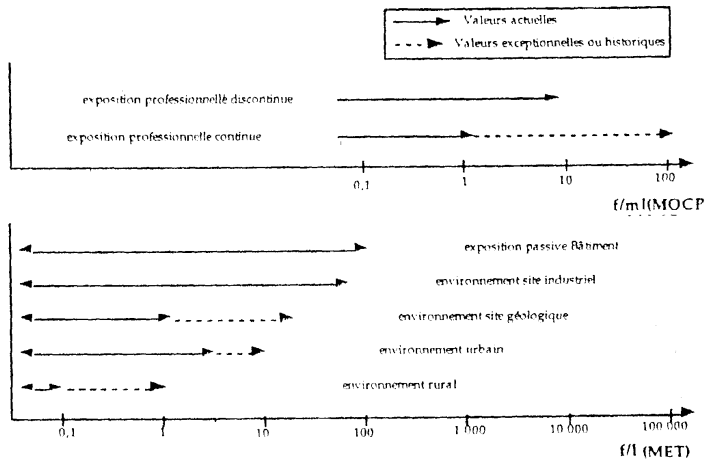


Figure 4 : Fourchettes d'exposition des différentes situations d'exposition retenues

Les quelques remarques suivantes permettent de préciser la diversité des situations :

- D'une manière générale les mesures effectuées en France ne présentent pas de différences notables par rapport aux valeurs relevées à l'étranger.

- Les concentrations relevées en site rural et constituant le fond de pollution sont en général inférieures à 0,1 F/l et dépassent rarement 0,5 F/l.

- La valeur moyenne des concentrations mesurées en site urbain en France (Paris) entre juillet 1993 et mars 1995 s'établit à 0,5 F/l. Sur la même période la valeur maximale relevée à été de 1,1 F/l. Ces valeurs sont équivalentes à celles relevées en moyenne dans la littérature internationale, bien que des valeurs aussi élevées que 3 F/l, 9 F/l et même 150 F/l aient été mentionnées pour certaines villes des Etats-Unis.

- Les concentrations relevées à proximité de sites géologiques naturels montrent que l'on peut atteindre et même dépasser les valeurs obtenues en site urbain. En Corse, des valeurs de 0,1 et 2 ng/m^3 (environ 1F/l) de chrysotile ont été mesurées dans des villages situés à proximité de l'ancienne mine de Canari alors que des concentrations atteignant 200 ng/m^3 (environ 100F/l) de trémolite (associée à l'érosion naturelle de roches affleurantes) ont été relevées dans une région voisine de l'île. En Nouvelle Calédonie des valeurs comprises entre 59 et 670 F/l de trémolite (associée ici aussi à l'érosion naturelle et à l'activité traditionnelle locale) ont été relevées dans des villages et dans les nuages de poussières soulevés par le passage de véhicules.

- A proximité de sites industriels, des valeurs moyennes de 7,8 F/l ont été mesurées sous le vent de mines d'amiante avec des maxima pouvant atteindre 20,6 F/l. A proximité d'usine d'amiante-ciment des valeurs de 2F/l ont été relevées à 300 mètres sous le vent de l'usine, valeurs s'établissant à 0,6 F/l à 1000 mètres de celle-ci.

- Concernant les expositions passives à l'intérieur des locaux, de nombreuses évaluations existent au niveau international. Les valeurs mentionnées sont comprises entre 0 et 200 F/l selon la nature et l'état des matériaux rencontrés. En France, une étude conduite par le LEPI et portant sur 1469 bâtiments indique que dans 64 % des cas la concentration en fibres d'amiante est inférieure à 5 F/l, que dans 26 % des cas cette concentration est comprise entre 5 et 25 F/l et que la valeur de 25 F/l est dépassée dans 10 % des cas. Une étude similaire de la CRAM d'Ile de France mentionne, quant à elle, 77,5 % de situations correspondant à des concentrations inférieures à 5f/l, 15,5 % comprises entre 5 et 25 F/l et 7,5 % supérieures à

25 F/l. Il convient de noter que ces résultats ne correspondent pas à un panel représentatif de la situation des bâtiments en France, mais correspondent à l'état des situations rencontrées par ces deux organismes dans leur activité de contrôle.

- Les concentrations correspondant aux expositions des travailleurs de l'industrie transformatrice en France se sont régulièrement abaissées depuis la publication du décret de 1977. En 1994, 77,4 % des personnels exposés le sont à des niveaux inférieurs à 0,2 f/l, 22,5 % le sont à des niveaux compris entre 0,2 et 0,6 f/l et 0,1 % à des niveaux supérieurs à 0,6 f/l. Les concentrations les plus élevées sont relevées dans le secteur des textiles amiante, les valeurs les plus basses dans le secteur de l'amiante-ciment. A noter que, pour la France, en 1994, l'effectif des salariés exposés du secteur de la transformation de l'amiante correspond à 2480 personnes (source Association Française de l'Amiante).

- En ce qui concerne les expositions professionnelles discontinues (pics de pollution), il n'existe que peu de données fiables permettant de reconstituer les doses réellement inhalées par les opérateurs. Des données de concentrations correspondant aux gestes professionnels existent, mais les durées correspondantes de prélèvement sont souvent manquantes. De plus, dans la plupart des cas, les données manquent pour reconstituer les durées réelles d'exposition, par profession, sur l'ensemble d'une carrière professionnelle. Typiquement ces valeurs s'établissent entre 0,15 f/cm^3 et 10f/cm^3. Les valeurs les plus basses correspondent à des opérations de type démontage de faux plafonds, les valeurs les plus élevées sont relevées lorsque les travaux s'accompagnent d'opérations de dépoussiérage « à la soufflette ». L'ensemble des valeurs disponibles au niveau international a été compilé dans une base de données française dans le cadre de l'étude EVALUTIL sous une forme permettant des regroupements par secteurs professionnels. A noter qu'un protocole de recueil d'informations destiné à mieux documenter ces expositions a été établi à cette occasion et a déjà permis d'analyser un certain nombre de postes de travail.

- En ce qui concerne les expositions para professionnelles – relatives notamment aux activités de bricolage - il est légitime de considérer les pics d'exposition comme identiques à ceux relevés lors d'opérations industrielles de même nature. Les différences essentielles de niveau d'exposition, en terme de dose inhalée, concernent la durée d'exposition, le bricoleur n'effectuant pas, le plus souvent, ces opérations avec la même fréquence que le professionnel. A noter que certaines opérations particulières peuvent se révéler extrêmement polluantes : en Nouvelle Calédonie, des opérations de préparation de badigeon à partir des roches naturelles trémolitiques ont conduit à des niveaux de concentrations de 558 f/l et des valeurs atteignant 78000 f/l ont été mesurées lors d'opérations de nettoyage des maisons.

3. Conclusion : l'utilisation des données d'exposition pour l'épidémiologie et l'estimation des risques au niveau populationnel

Les données présentées dans ce chapitre appellent quelques remarques d'ordre général concernant leur utilisation dans une optique épidémiologique et pour l'estimation des risques pour la santé au niveau de la population. Ces remarques concernent certains aspects essentiels : la représentativité des mesures effectuées, l'évaluation des niveaux cumulés d'exposition et les effectifs des populations concernées. En effet, pour estimer les risques pour la santé à l'échelle d'une population, il faut disposer :

- de « fonctions de risques » qui associent, à un niveau d'exposition cumulée à un certain âge, le risque de développer une maladie occasionnée par l'amiante ; ces fonctions de

risque sont fournies par diverses enquêtes épidémiologiques dans des populations spécifiques ;

- de l'effectif, au sein de la population pour laquelle on veut estimer des risques, des personnes exposées, pour chaque niveau d'exposition cumulée et pour chaque classe d'âge. Disposer de telles données implique qu'existent, pour chaque type et circonstance d'exposition, des données représentatives des niveaux d'exposition, de l'effectif des personnes se trouvant dans ces circonstances, et de la durée de ces expositions.

Or les données réunies dans ce chapitre ne permettent pas, pour la population française, de disposer de l'ensemble des éléments permettant une estimation fiable des risques.

- *représentativité* : ainsi que cela a déjà été souligné et rappelé à plusieurs reprises dans ce chapitre, les mesures effectuées en milieu professionnel dans des circonstances d'exposition sporadiques (de très loin les plus fréquentes actuellement) correspondent à des situations de contrôle de la règlementation, qui sont donc des situations spécifiques ; la même remarque s'applique pour les mesures réalisées à l'intérieur des bâtiments, qui sont faites dans des conditions particulières. Ce problème de la représentativité des mesures ne concernent pas seulement les lieux et les personnes, mais aussi les circonstances temporelles dans lesquelles sont réalisées les mesures (existence de pics de pollution d'origine diverses) ; les données disponibles ne peuvent donc être considérées comme un reflet solide des expositions à l'amiante dans diverses circonstances à l'échelle de la population.

- *niveaux cumulés d'exposition et effectifs* : comme on le verra plus loin, l'analyse épidémiologique des risques associés aux expositions à l'amiante repose sur la connaissance des niveaux cumulés d'exposition des individus à l'amiante. Il faut donc connaître, non seulement le niveau instantané de pollution correspondant aux diverses circonstances d'exposition, mais aussi la durée pendant laquelle les personnes sont exposées à ces niveaux. Or, les données présentées dans ce chapitre ne permettent pas d'apprécier ces durées à l'échelle de la population, ni pour la fréquentation des locaux contenant de l'amiante, ni pour les expositions professionnelles sporadiques (les quelques indications fournies par l'étude EVALUTIL ne peuvent prétendre être représentatives à l'échelle des professions).

Enfin, on ne dispose d'aucune donnée permettant d'apprécier les effectifs de la population concernés par les différentes circonstances d'exposition présentées ici, *a fortiori* de données croisant les effectifs exposés par niveau cumulé et par âge.

C'est pourquoi il n'est pas possible, dans l'état des données actuellement disponibles, de proposer des estimations de risques pour la santé associés aux expositions à l'amiante pour la population française, qui permettraient de prédire des risques à venir, sur la base de données d'exposition à l'échelle populationnelle. Ceci explique le caractère « théorique » des estimations de risque proposées dans le chapitre 9.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BILLON-GALLAND MA, DUFOUR G, GAUDICHET A. Etude de la pathologie asbestosique liée à l'environnement en Corse LEPI Contrat INSERM (1982-1983) n° 82-0131 - 83-0123.

BK-Report 1/94 « Faserjahre » Bearbeitungshinweise zur Berufskrankheit Nr. 4104 « Lungenkrebs », HVBG, Décembre 1994.

CHIAPPINO G, SEBASTIEN P, TODARO A. L'inquinamento atmosferico da amianto nell'ambiente urbano : Milano, Casale Monferrato, Brescia, Ancona, Bologna, Firenze. *Med Lav.* 1991, **82** : 424-438.

CHIAPPINO G, TODARO A, BLANCHARD O. L'inquinamento atmosferico da amianto nell'ambiente urbano : Roma, Orbasso e localita di controllo (II parte). *Med Lav.* 1993, **84** : 187-192.

CORN M. Airborne concentrations of asbestos in non-occupational environments, *Ann Occup Hyg.* 1994, **38** : 495-502,.

EPA Study of asbestos-containing materials in public buildings : A Report to Congress. U.S. Environmental Protection Agency, 1988.

Exposition du personnel dans les entreprises transformatrices d'amiante. Bilan Décembre 1994, AFA, juin 1995.

GAUDICHET A, PETIT G, BILLON-GALLAND MA, DUFOUR G. Levels of atmospheric pollution by man-made mineral fibres in buildings. *In* : *Non-occupational exposure to mineral fibres*. Bignon J, Peto J, Saracci R (Eds). IARC Scientific publications n° 90, 1989, pp 291-298.

HEALTH EFFECTS INSTITUTE - ASBESTOS RESEARCH : *Asbestos in public and commercial buildings : a literature review and synthesis of current knowledge*. Cambridge (MA), 1991.

HOWITT DG, HATFIELD J, FISHLER G. The difficulties with low-level asbestos exposure assessments in public, commercial, and industrial building. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1993, **54** : 267-271

KOHYAMA N. Airborne asbestos levels in non-occupational environments in Japan. *In* : *Non-occupational exposure to mineral fibres*. Bignon J, Peto J, Saracci R (Eds). IARC Scientific Publications n° 90, 1989, pp 262-276.

LAUREILLARD J, BEAUTE C. Bilan des prélèvements d'atmosphère de longue durée dans des batiments floqués à l'amiante et des locaux à revêtements amiantés. *Chimie info*. 1995, **55** : 14-22.

LUCE D, BROCHARD P, QUENEL P, SALOMON-NEKIRIAI C, GOLDBERG P, BILLON-GALLAND MA, GOLDBERG M. Malignant pleural mesothelioma associated with exposure to tremolite. *Lancet* 1994, **334** : 1777.

MARTINON L, BILLON-GALLAND MA, VALENTIN F, BROCHARD P. Etude qualitative et quantitative de la pollution de fond urbaine par les fibres d'amiante et par les fibres minérales synthétiques -LEPI. Contrat de recherche du ministère de l'environnement 93131, Paris, 1996.

PAQUETTE Y, BLANCHARD O. Evaluation des risques liés à l'ancienne mine de Canari. INERIS, Rapport de synthèse. Paris, 1995.

Reseau National de Santé Publique : Evaluation et prévention du risque amiante lors de l'utilisation professionnelle de matériaux contenant de l'amiante (à l'exclusion des industries d'extraction et de transformation). Paris,1995.

SEBASTIEN P, BILLON-GALLAND MA, DUFOUR G, GAUDICHET A, BONNAUD G. Levels of asbestos air pollution in some environnemental situations. *Ann NY Acad Sci.* 1990, **330** : 401-415.

SEBASTIEN P, BIGNON J, GAUDICHET A, BONNAUD G. Les Pollutions Atmosphériques Urbaines par l'Asbeste. *Rev Fr Mal Resp.* 1976, **2 :** 51-62.

SEBASTIEN P, BILLON-GALLAND MA, DUFOUR G, BIGNON J. Measurements of asbestos air pollution inside buildings sprayed with asbestos, EPA 560/13-80-026, 1980 : 65p.

WOITOWITZ HJ, RÔDELSPERGER K, ARHELGER R, GIESEN T. Asbeststaubbelastung am Arbeitzplatz, Messwerten der internationalen Literatur. BAU Nr.10 Schriftenreihe gefährliche Arbeitstoffe. 1983.

World Health Organisation : Environmental Health Criteria n° 53 : *Asbestos and other natural mineral fibres*. Genève, 1986.

YAZICIOGLU S, ILCAYTO R, BALCY K, SAYLI BS, YORULMAZ B. Pleural calcification, pleural mesothelioma, and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax* 1980, **35** : 564-569.

YAZICIOGLU S. Pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestos in southeast country. *Chest* 1976, **70** : 43-47.

ANNEXE 1 Caractéristiques de quelques postes de travail à expositions intermittentes (d'après EVALUTIL)

activité industrielle	profession	type d'opération et/ou objet manipulé	durée et/ou type du prélèvement	concentration f/ml	fréquence
fabrication de carton	magasinier	découpe de joints	1 mn	< 0,11	10 fois/sem.
	mécanicien d'entretien	entretien de freins	30 mn	5 - 10	1 fois/sem.
industrie papetière	soudeur	grattage de joint	-	1.7	18 mn/2sem
	soudeur	soudage au chalumeau	-	0.72	1 sem./mois
		découpe de joint	-	0.27 - 1.52	15 mn/sem.
	ouvrier d'entretien	presse-étoupe	-	0,58 - 1.01	15 mn/2sem.
verrerie	magasinier	carton d'amiante	-	0.3	8 h/jour
	verrier	cordon d'amiante	-	0.3	8 h/jour
panneaux de signalisation	émailleur	sortie de pièces de fours	10 mn	0.06 - 0.11	10 fois/jour
serrurerie	manœuvre	dépose d'un faux-plafond	-	0.15 - 0.41	5-6 fois/an
production d'électricité	ouvrier d'entretien	découpe, perçage de joint	-	0.03 - 0.11	7 h/jour
	monteur-tuyauteur	découpe de joint (molette)	-	0.03 - 0.25	1 mois/an
robinetterie	-	découpe de joint (presse)	-	0.17 - 0.28	8 h/jour
	-	ponçage de joint (+ aspi.)	-	0.07	2h, 3fois/sem.
	-	mise en sachet de joint	-	< lim. de sens.	8 h/jour
	-	découpe de joint (molette)	-	0.14	8 h/jour
chauffage urbain	monteur de chaudière	démontage de calorifugeage	-	0.28 - 16.3	variable
installation électrique	électricien	perçage amiante/plâtre	20 mn	0.53 - 0.78	20 mn/jour
génie climatique	peintre en bâtiment	panneau amiante/alu (dépose)	ambiance	0.26	ponctuel
	calorifugeur	panneau	ambiance	1.05	3 jours - 1 fois
		amiante/alu (découpe scie)	ind.	1.5	
	calorifugeur	panneau	ambiance	0.49 - 0.73	3 jours - 1 fois
		amiante/alu (évacuation)	ind.	0.78 - 1.14	
décalorifugeage	décalorifugeur	enlèvement de calorifuge	ind.	6.1 - 17.9	6h/jour-2mois

activité industrielle	profession	type d'opération et/ou objet manipulé	durée et/ou type du prélèvement	concentration f/ml	fréquence
maintenance-entretien	ascensoriste	entretien périodique	ind.	0.1	4h/jour
transf. matière plastique	opérateur	plaque amiante (moule)	ind.	0.005 - 0.014	-
entretien de bâtiment	ouvrier	amiante/plâtre (perçage)	ind.	1.01	qq. mn
déflocage	ouvrier	flocage (enlèvement)	ambiance	0.63 - 1.68	8h/jour - 15j.
entretien de bâtiment	ouvrier	flocage (perçage)	ind.	2.17	qq. mn
rénovation de bâtiment	ouvrier	flocage (coffrage)	ind.	0.11 - 0.69	-
transport ferroviaire	ouvrier d'entretien	démontage semelle de frein	ind.	0.02	-
mécanique automobile	mécanicien	ébavurage joint de culasse	ind.	0.07	2h/jour -
			ambiance	0.01 - 0.05	
garage municipal	mécanicien auto	frein-pl (démontage)	ind. (4 mn)	0.7 - 0.19	qq. fois/jour
		(dépoussiérage avec captage)	ind.(9 mn)	0.21 - 0.25	qq. fois/jour
	mécanicien auto	plaquette de frein (échange)	ind. (23 mn)	0.23	
	mécanicien auto	plaquette de frein	ambiance	0.77	qq. fois/jour
		(dépoussiérage « soufflette »)	ind.	2.33	qq. fois/jour
		frein-vl (démontage tambour)	ind. (2 mn)	3.3	qq. fois/jour
fabrication de câbles	ouvrier	tressage de fils d'amiante	ind.	0.11	40h/mois
fabric. appareil ménager	ouvrier	carton d'amiante (montage d'appareil)	Ambiance ind.	0.03 0.33	160h/mois
		carton d'amiante (impression)	ind.	0.53	40h/mois
fabric. isolant électrique	ouvrier	pièces en amiante (découpe - perçage)	Ambiance ind	0.02 0.1	8h/mois
		pièces en amiante (sciage, tournage, rectification)	Ambiance ind	0.03 0.64	160h/mois
construction aéronautique	-	produits moulés (cylindrage)	Ambiance Ind	0.01-0.03 0.01-0.07	2h/mois
distribution pièces auto	-	plaquette de frein (conditionne-ment - rivetage)	ind.	0.13 - 0.36	160h/mois
	-	plaquette de frein (rivetage - collage)	ind.	0.08 - 0.58	160h/mois

6 DONNÉES ACTUELLES SUR LES MÉCANISMES DE CANCÉROGÉNICITÉ DE L'AMIANTE

1. Rappel sur les mécanismes généraux de la cancérogénèse

2. Méthodes d'étude de la cancérogénicité des fibres d'amiante

3. Cancérogénicité de l'amiante étudiée chez l'animal

3.1. Moyens d'étude
3.2. Résultats obtenus chez le rat avec l'amiante seul
3.3. Résultats obtenus chez le hamster avec l'amiante seul
3.4. Effet promoteur et co-cancérogène de l'amiante
3.5. Caractéristiques des fibres qui conditionnent la réponse expérimentale

3.5.1. Dimensions
3.5.2. Biopersistance
3.5.3. Production d'espèces moléculaires réactives

4. Effets cellulaires des fibres d'amiante

4.1. Effets en relation avec un potentiel génotoxique et cancérogène

4.1.1. Mutagénicité et endommagement de l'ADN
4.1.2. Anomalies chromosomiques
4.1.3. Effet promoteur
4.1.4. Transformation

4.2. Caractéristiques des fibres qui conditionnent la réactivité

4.2.1. Dimensions et production d'espèces actives dérivées de l'oxygène
4.2.2. Type d'échantillon

4.3. Effets observés sur cellules mésothéliales

5. Réactivité des fibres d'amiante in vitro. Systèmes expérimentaux acellulaires

6. Les études expérimentales reflètent-elles les observations faites chez l'homme ?

6.1. Comparaison entre les caractéristiques des tumeurs induites par l'amiante et les mécanismes d'action des fibres
6.2. Caractéristiques des fibres qui conditionnent la réponse expérimentale
6.3. Réactivité différentielle entre chrysotile et amphiboles

7. Apport des études expérimentales et mécanistiques en relation avec les problèmes actuels de l’exposition à l’amiante

7.1. Relations dose-effet
7.2. Effet d'expositions transitoires

8. Conclusions

Références bibliographiques

6. Données actuelles sur les mécanismes de cancérogénicité de l'amiante

1. Rappel sur les mécanismes généraux de la cancérogenèse

On rappellera brièvement que la cancérisation (ou transformation néoplasique) d'une cellule résulte d'un certain nombre d'altérations de son génome. Celles-ci conduisent à des anomalies dans le fonctionnement de gènes critiques (oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur) dont la plupart jouent un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Les protéines codées par ces gènes peuvent aussi réguler l'expression d'autres gènes modulant la réponse à des facteurs régulateurs négatifs ou positifs de la prolifération. La transformation néoplasique est un processus multi-étapes qui touche la cellule. Cependant, la croissance tumorale résulte non seulement de la multiplication autocrine (entretenue par des facteurs produits par la cellule) ou paracrine (facteurs produits par des cellules voisines) de cellules transformées, mais également de l'absence de reconnaissance de ces cellules anormales par la surveillance immunitaire, soit en raison de son inactivation, soit parce que la cellule maligne échappe aux systèmes de reconnaissance.

Les altérations génétiques des cellules néoplasiques ont pour origine des lésions de l'ADN. Celles-ci peuvent être provoquées par différentes molécules qui sont capables de changer la structure et la composition de l'ADN (cassures, pontages, adduits, hydroxylation de bases, etc...). Étant donné que la stabilité de l'ADN est capitale pour le maintien de la « normalité » cellulaire, il existe des systèmes qui contrôlent l'intégrité de l'ADN. Lorsque des anomalies de l'ADN sont détectées, des mécanismes de réparation sont mis en œuvre dans la cellule. Toutefois, la réparation peut être plus ou moins fidèle et des lésions peuvent subsister ou sont susceptibles d'être générées par la réparation elle-même. Au sein d'un tissu, une cellule vit ; elle se divise (mitose) et meurt. Le cycle cellulaire comporte plusieurs phases : interphase et période de division. L'interphase comporte des intervalles successifs dont la phase de duplication de l'ADN. La transformation néoplasique des cellules nécessite plusieurs étapes qui se produisent, soit en raison de l'exposition des cellules à d'autres molécules actives, soit du fait du vieillissement cellulaire. La prolifération de cellules dont le génome est altéré de manière irréversible, pour certains gènes spécifiques, provoque une instabilité génétique qui peut conduire, à plus long terme à l'expression d'un phénotype malin.

Finalement, les paramètres cellulaires importants qui conditionnent la transformation néoplasique sont : les lésions de l'ADN, la réparation, l'instabilité génétique et la dérégulation des mécanismes de contrôle de la prolifération (Barrett *et al.*, 1990 ; Aaronson, 1991 ; Solomon *et al.*, 1991 ; Sarasin, 1994 ; Bohr, 1995) C'est en tenant compte de ce contexte que l'on a étudié les effets des fibres d'amiante au niveau cellulaire et que de nombreux efforts ont été développés pour comprendre les mécanismes d'action des fibres.

Si, actuellement, la cancérogenèse se conçoit comme résultant d'une suite d'altérations affectant des gènes critiques, comme cela a été résumé ci-dessus, des travaux expérimentaux plus anciens avaient déjà permis d'établir des modèles de cancérogenèse chimique. Il a été démontré que des tumeurs pouvaient être obtenues avec des agents chimiques, non seulement par exposition à une dose unique donnée, ou par expositions répétées à de plus faibles doses, mais également par l'application d'une seule dose non cancérogène, si elle était suivie de doses répétées d'un promoteur. Cette dernière molécule n'est pas, en soi, cancérogène mais elle permet l'expression d'un phénotype transformé, à condition qu'un agent initiateur ait été

préalablement appliqué. Un mécanisme d'action épigénétique fait référence à une action promotrice. Dans le modèle initialement développé en 1947, sur peau de souris, par Berenblum (Shubik, 1984) et qui a abouti au concept de cancérogénèse en 2 étapes « initiation-promotion », l'initiation est considérée comme un événement mutationel qui provoque une altération irréversible du génome cellulaire, transmise aux cellules filles. La promotion n'est pas associée à des mutations, elle comporte plusieurs étapes et nécessite un certain délai. Dans le modèle de Berenblum, l'initiateur était un hydrocarbure polyaromatique et le promoteur un ester de phorbol. La majorité des tumeurs étaient des tumeurs bénignes (papillomes) dont 50 % régressaient et une faible proportion des tumeurs restantes (15 %) évoluait en carcinome (Shubik, 1984). La séquence d'application des agents est importante, car le promoteur n'a aucun effet sur l'expression tumorale s'il est appliqué avant l'initiateur, alors qu'il est efficace s'il est appliqué après l'initiateur. A la suite de ces travaux, on a cherché à savoir quelles étaient les modifications cellulaires associées à l'application d'un promoteur. Le tétradécanoyl-phorbol-13-acétate (TPA) a été largement utilisé à cet effet ; il a montré des effets pléiotropes sur les cellules en culture (Bohrman, 1983 ; Blumberg, 1980). Une stimulation de la synthèse de certaines enzymes telles que l'ornithine décarboxylase (ODC) et l'activateur du plasminogène a été observée. Une stimulation de la prolifération a été obtenue sur la plupart mais non sur tous les types cellulaires, ainsi qu'une inhibition de la coopération cellulaire (communication entre les cellules). Le TPA provoque aussi l'apparition d'ion superoxyde 0_2^- dans le milieu de culture de cellules traitées par cet agent. L'activation cellulaire passe par la liaison à un récepteur protéine kinase C (Nishizuka, 1984) qui permet la transduction du signal et l'activation de certaines gènes tels que celui codant pour l'ODC.

Le promoteur se distingue ainsi du co-cancérogène. On définira un co-cancérogène comme une substance qui, co-administrée avec un cancérogène, produit un taux de tumeurs significativement plus élevé que le cancérogène seul. Parfois la limite entre promoteur et co-cancérogène est un peu théorique car une augmentation de dose ou la répétition d'une dose donnée, peut faire passer un promoteur dans le groupe des co-cancérogènes. Aujourd'hui, à la lumière des connaissances apportées par la biologie moléculaire et la génétique, il devient très probable que des événements mutationels peuvent se produire pendant les étapes d'initiation et de promotion. Outre les mutations géniques, les recombinaisons mitotiques peuvent provoquer des altérations cellulaires faisant progresser les cellules le long des étapes de la transformation néoplasique. Un cancer peut résulter de l'expansion multiétapes d'un clone cellulaire (population issue d'une cellule) dont le génome a été altéré. Au cours de cette expansion, les différentes cellules de la population acquièrent des modifications génotypiques et phénotypiques qui aboutissent finalement à la croissance tumorale. Les cancérogènes interviennent sur l'une ou/et l'autre des différentes phases de la transformation, en induisant une altération cellulaire irréversible et/ou en favorisant l'expansion d'un clone cellulaire altéré. Actuellement, on ne connait pas le nombre d'événements nécessaires à l'émergence d'une population cellulaire transformée, ni si l'altération d'un ou plusieurs clones est nécessaire à l'émergence d'une tumeur cliniquement détectable.

2. Méthodes d'étude de la cancérogénicité des fibres d'amiante

Les méthodes utilisées pour évaluer et étudier la cancérogénicité de molécules chimiques ont été appliquées aux fibres d'amiante. Toutefois, étant donné les spécificités de cette cancérogénèse due à des particules solides, des investigations plus adaptées ont été réalisées, en particulier pour étudier les effets au niveau de la plèvre. De plus, une attention particulière a été portée à la recherche de paramètres des fibres responsables de la toxicité (forme, réactivité de surface). Il faut signaler que cette recherche est difficile étant donné que les

fibres d'amiante représentent une entité complexe (large spectre granulométrique, surface susceptible d'être modifiée par le milieu biologique et pouvant interagir avec ses constituants, instabilité chimique et physique en milieu biologique).

Les expérimentations animales ont porté sur l'observation du potentiel cancérogène des fibres après exposition par inhalation, inoculation intrapleurale ou intra-péritonéale pour étudier plus spécifiquement le mésothéliome, ou par instillation intratrachéale. Afin de réduire les études chez l'animal et de comprendre les mécanismes d'action au niveau cellulaire et moléculaire, de nombreux modèles alternatifs *in vitro* ont été développés. Ces systèmes sont soit aspécifiques, utilisant des types cellulaires préalablement exploités pour étudier la cancérogénèse chimique ou physique (radiations) ; soit plus directement impliqués dans la cancérogénèse respiratoire (cellules trachéales, épithéliales pulmonaires et cellules mésothéliales pleurales).

Les différentes expérimentations ont été réalisées avec des échantillons d'origine diverse. Le plus souvent, il s'agissait de références préparées en 1966 par l'Union Internationale contre le Cancer UICC (Timbrell, 1970) Deux échantillons de chrysotile ont été préparés : l'un provenant de Rhodésie ; l'autre étant un mélange de fibres de mines du Canada constitué à partir de 8 lots provenant des principaux points d'extraction, au prorata de leur production. Les autres préparations de l'UICC étaient des fibres de crocidolite et d'amosite d'Afrique du Sud, ainsi que d'anthophyllite de Finlande (Germain, 1974) D'autres références ont été fournies par le National Institute of Health and Environmental Sciences (NIEHS, USA). Ces exemples ne sont toutefois pas les seules préparations à avoir été utilisées lors d'expérimentations animales ou cellulaires. Il est important de mentionner la diversité d'origine des échantillons utilisés par les expérimentateurs, car les études épidémiologiques sont par ailleurs effectuées sur des cohortes qui ont des origines (pays, région) et des expositions (type de travail) diverses.

3. Cancérogénicité de l'amiante étudiée chez l'animal

3.1. Moyens d'étude

Les études expérimentales ont été réalisées principalement chez le rat et, à une bien moindre échelle, chez le hamster et la souris. Les animaux ont été exposés aux fibres par différentes méthodologies : inhalation, instillation intratrachéale ou inoculation dans la cavité pleurale ou péritonéale. Deux méthodes sont employées pour l'exposition par inhalation : en chambre d'empoussiérage (Wagner *et al.*, 1974 ; Lee *et al.*, 1981 ; Le Bouffant *et al.*, 1984-1987 ; Davis & Jones, 1988 ; Davis *et al.*, 1986) ou «seulement par voie nasale« (Muhle *et al.*, 1987 ; Smith *et al.*, 1987 ; McConnell *et al.*, 1994 ; Mast *et al.*, 1995 ; Hesterberg *et al.*, 1993) La seconde méthode permet de connaître avec une meilleure précision la quantité de fibres inhalée par les animaux. Si l'exposition par inhalation a l'avantage d'être similaire à la situation que l'on rencontre chez l'homme, il faut constater que la fréquence des tumeurs observées reste faible, surtout pour le mésothéliome pleural. Pour observer, le cas échéant, une augmentation statistiquement significative de la survenue de tumeurs chez des animaux traités, par rapport à des groupes contrôles, il est nécessaire d'exposer un assez grand nombre d'animaux (par exemple, dans une population animale présentant un pourcentage de cancers spontanés de 2 %, il faudrait des groupes de 100 animaux si l'augmentation du nombre de cancers est multiplié par 3,5). En effet, même si les concentrations utilisées sont très supérieures à celles qui ont pu être trouvées dans des expositions chez l'homme, la quantité de fibres effectivement retenue dans le poumon est très inférieure à celle qui est présente dans

l'aérosol en raison des phénomènes d'épuration (Morgan *et al.*, 1975). Cette fraction varie selon la méthode d'inhalation et la concentration ; elle évolue avec le temps. Bien qu'il soit difficile de chiffrer globalement cette fraction, on peut approximativement considérer qu'elle ne dépasse pas quelques pour cent dans un délai de 1 mois après une exposition (Roggli & Brody, 1984 ; Roggli *et al.*, 1987). D'autres méthodes ont été appliquées afin d'exposer les cellules, *in vivo*, à des quantités plus importantes de fibres. Ainsi, des expérimentations ont été réalisées par instillation intratrachéale ou inoculation intrapleurale de fibres, afin de déterminer respectivement la réponse des cellules bronchiques et mésothéliales.

3.2. Résultats obtenus chez le rat avec l'amiante seul

Les résultats de toutes ces études ont montré que les différents types d'amiante produisaient des tumeurs chez le rat, quelque soit la méthode d'exposition employée Tableau 1. Par inhalation, la fréquence de tumeurs pulmonaires observées avec des fibres d'amiante est plus élevée que celle des mésothéliomes qui ne représentent généralement que quelques tumeurs Tableaux 1 et 2. Toutefois, des différences importantes de potentiel cancérogène existent entre différents échantillons, toutes les autres conditions expérimentales étant équivalentes, et les raisons de ces différences ont été recherchées.

Tableau 1 : Taux de production de tumeurs chez le rat exposé à des fibres d'amiante par inhalation ou par inoculation

Type de fibres[1]	Type d'exposition	Type de rats‡	Dose°	Nb tumeurs/Nb d'animaux traités* dont Nb mésothéliome	Référ.
Chrysotile UICC CD	Inhalation	W	10 mg/m^3	11/21 1	Wagner *et al.*, 1974
Chrysotile UICC RH	Inhalation	W	10 mg/m^3	11/17 0	idem
Chrysotile	Inhalation	W°^	10 mg/m^3	23/40 3	Davis & Jones, 1988
Chrysotile	Intrapéritonéal	W°^	25 mg	23/24 23	idem
Chrysotile UICC CD	Intrapleural	W	20 mg	10/32 10	Wagner *et al.*, 1973
Chrysotile UICC RH	Intrapleural	W	20 mg	7/31 7	idem
Chrysotile UICC RH	Intrapleural	SD	20 mg	15/32 14	Monchaux *et al.*, 1981
Amosite UICC	Inhalation	W	10 mg/m^3	13/21 0	Wagner *et al.*, 1974
Amosite	Inhalation	W°^	12 mg/m^3	14/40 3	Davis *et al.*, 1986
Amosite	Intrapéritonéal	W°^	25 mg	20/21 20	idem
Amosite UICC	Intrapleural	SD	20 mg	20/35 20	Jaurand *et al.*, 1987
Crocidolite UICC	Inhalation	W	10 mg/m^3	13/18 0	Wagner *et al.*, 1974
Crocidolite	Intrapleural	W	20 mg	19/32 19	Wagner *et al.*,

UICC					1973
Crocidolite UICC	Intrapleural	SD	20 mg	21/32 21	Monchaux *et al.*, 1981

Abréviations : CD : Canada ; Nb : nombre ; RH Rhodésie

Par inhalation, la durée d'exposition est de 24 mois (Wagner *et al.*, 1974) ou de 12 mois (Davis *et al.*, 1986). Par inoculation, il s'agit d'une dose unique

‡ Toutes les souches utilisées sont « pathogen free »

SD : Sprague Dawley ; W : Wistar

°^ Rats Wistar, souche HA/Han

* Le taux de tumeurs (adénomes, carcinomes) dans les contrôles varie schématiquement de 0 à 4 %. Aucun mésothéliome n'a été observé, chez les animaux contrôles.

Tableau 2 : Taux de formation de tumeurs pulmonaires tp et de mésothéliomes m chez des rats exposés, par inhalation, à des fibres d'amiante

Type de fibres	Type de rat[1]	Fibres[2] mg/m[3]	Nombre total[3]	Tumeurs pulmonaires [4]		M[5]	Références
				nombre	%		
Chrysotile UICC CD	W	10	21	10	(47,6)	1	Wagner *et al.*, 1974
Chrysotile UICC RH	W	10	17	11	(64,7)	0	idem
Chrysotile	W	15	45	9	(19)	0	Le Bouffant *et al.*, 1984-1987
Chrysotile	W	6	50	0	(0)	0	Muhle *et al.*, 1987
Chrysotile long	W	10	40	21	(52,5)	2	Davis *et al.*, 1988
Chrysotile court	W	10	40	7	(17,5)	1	idem
NIEHS chrysotile	F	10	69	13	(18,8)	1	Hesterberg *et al.*, 1993 ; Mc Connell, 1994
Amosite UICC	W	10	21	13	(61,9)	0	Wagner *et al.*, 1974
Amosite long	W	10	40	11	(27,5)	3	Davis *et al.*, 1986
Amosite court	W	10	42	0	(0)	1	idem
Amosite	SD	300	16	3	19	0	Lee *et al.*, 1981
Crocidolite UICC	W	10	18	13	(72,2)	0	Wagner *et al.*, 1974
Crocidolite	W	2,2	50	1	(2)	0	Muhle *et al.*, 1987
Crocidolite	OM	7	60	2	(3)	1	Smith *et*

							al., 1987
Crocidolite	F	-	106	15	(14,1)	2	McConnell *et al.*, 1994

[1] Toutes les souches utilisées sont « pathogen free »
F : Fisher 344 ; OM : Osborne Mendel ; SD : Sprague Dawley ; W : Wistar
[2] La durée d'exposition est de 24 mois ou de 12 mois selon les auteurs
[3] Nombre d'animaux exposés
[4] Chez les animaux contrôles non traités, le pourcentage de TP (adénomes, carcinomes) n'excède pas 4 % dans ces études.
[5] Nombre de mésothéliomes. Aucun mésothéliome n'a été observé chez les animaux contrôles.

Tableau 3 : Taux de tumeurs pulmonaires (tp) et de mésothéliomes (m) produits chez le rat par des échantillons de fibres longues ou courtes (d'après Davis et al., 1986 ; 1988).

	AMOSITE[1]		**CHRYSOTILE[1]**	
Nombre	long	court	long	court
Inhalation[2]				
Rats exposés	40	42	40	40
TP	11	0	20	7
M	3	1	3	1
Inoculation IPe[3]				
Rats exposés	-	-	24	24
M[4]	20 (95 %)	1 (4 %)	23	22
M[5]	21 (88 %)	0 (0 %)	22	8

[1] Pourcentage de fibres plus longues que :
10 µm : 11 % (amosite long) ; 0.1 % (amosite court).
20 % (chrysotile long et chrysotile court)
30 µm : 5 % (chrysotile long) ; 0.3 % (chrysotile court)
[2] Concentration : 10 mg/m^3. Contrôles : 2 tumeurs pulmonaires, pas de mésothéliome
[3]IPe : intrapéritonéal : aucun mésothéliome chez les contrôles
[4]Amosite : 25 mg ; chrysotile : 25 mg
[5] Amosite : 10 mg ; chrysotile 2,5 mg

3.3. Résultats obtenus chez le hamster avec l'amiante seul

Dans les études par inhalation mentionnées ci-dessus, Lee *et al.* (1981), Smith *et al.* (1987) et Hesterberg *et al.* (1991) ont exposé respectivement 7 hamsters (amosite, 300 mg/m^3), 70 hamsters (crocidolite, 7 mg/m^3) et 43 hamsters (chrysotile, 10mg/m^3, exposition seulement 18 mois). Dans ces trois études, aucune tumeur n'a été observée. En exposition par instillation intratrachéale avec 26 mg de fibres de crocidolite, aucune tumeur n'a été observée chez 60 hamsters (Feron *et al.*, 1985). En revanche, 10 cancers pulmonaires (1 sarcome et 9 carcinomes) et 8 mésothéliomes ont été observés dans un groupe de 142 hamsters exposés par 8 instillations de 1 mg de fibres de crocidolite (Möhr *et al.*, 1984). Dans cette étude, on ignore la fréquence de tumeurs spontanées, mais sur 35 animaux exposés à la même dose d'oxyde de titane, seulement 2 sarcomes ont été détectés sur 135 hamsters. Smith *et al.* (1987) ont rapporté une fréquence de tumeurs pulmonaires de 74 % après 5 instillations intratrachéales de 2 mg de crocidolite, sans aucun mésothéliome, alors qu'aucune tumeur n'a été observée chez 136 hamsters contrôles.

Trop peu de travaux ont été effectués chez le hamster pour que l'on puisse avoir une idée précise de la différence de réponse inter-espèces aux fibres d'amiante. On peut toutefois constater que des tumeurs pulmonaires et des mésothéliomes ont été observés après instillations intratrachéales répétées de fibres d'amiante. Dans une étude rapportée par l'IARC (IARC Monographs, 1977), toutes les formes d'amiante (chrysotile, amosite, crocidolite, anthophyllite), provoquaient des tumeurs après inoculation intrapleurale de 10 mg de fibres. Dans les 3 études répertoriées ci-dessus, aucune tumeur n'a été observée après inhalation (Lee *et al.*, 1981 ; Smith *et al.*, 1987 ; Hesterberg *et al.*, 1991). Chez les rats exposés aux mêmes échantillons de fibres, les auteurs ont obtenu un pourcentage d'animaux porteurs de tumeurs respectivement de 18 % (3/16), 5 % (3/57) et 8 % (14/69, exposition 24 mois) Tableau 4.

Tableau 4 : Tumorigénicité de fibres d'amiante chez le hamster

Exposition /type de fibres	**Dose**	**Tumeurs produites[1]**		**Ref**
		Hamster	**Rat**	
inhalation	mg/m^3			
Amosite	300	0/7	3/16	Lee *et al.*, 1981
Crocidolite	7	0/58	3/57	Smith *et al.*, 1987
Chrysotile[2]	10	0/43	14/69	Hesterberg *et al.*, 1991
Instillation	mg			
Crocidolite	26	0/60	NT	Feron *et al.*, 1985
Crocidolite	8 fois 1	18/142	NT	Mohr *et al.*, 1984
Crocidolite[3]	5 fois 2	20/27	2/25	Smith *et al.*, 1987

NT = non testé
[1] Nombre d'animaux avec tumeur / nombre d'animaux à risque
[2] Hamsters exposés 18 mois ; rats 24 mois
[3] Pas de tumeur chez les animaux contrôles (hamsters : 0/136 ; rats : 0/150)

3.4. Effet promoteur et co-cancérogène de l'amiante

Si l'amiante est considéré dans certaines études comme un agent ayant un mécanisme d'action épigénétique, c'est en partie sur la base d'un travail expérimental publié en 1980 par Topping et Netteisheim (1980). Les auteurs montraient que l'application d'une faible dose (25 µg) d'un cancérogène chimique (diméthyl benzanthracène, DMBA) suivie d'un dépôt de 200 µg de fibres de chrysotile dans des explants de trachée transplantée, permettait l'obtention de carcinomes, non observés lorsque chacun des agents était appliqué seul. Dans cette étude, des explants de trachée de rats syngéniques ont été greffés, par implantation sous cutanée. Des pastilles de cire contenant le DMBA et des pastilles de gélatine chargée en fibres étaient insérées chirurgicalement, dans cet ordre, à un intervalle de 4 semaines. Les sarcomes observés dans toutes les séries n'étaient pas comptabilisés. Ce modèle ne correspond pas tout à fait au modèle « initiation-promotion » décrit dans la littérature (importance de la séquence non précisée, réversibilité de l'effet promoteur non étudiée). Les résultats peuvent aussi indiquer un effet co-cancérogène des fibres car une plus forte dose de fibres de chrysotile (12 mg) provoquait à elle seule des carcinomes (Voytek *et al.*, 1990).

Quelques études ont porté sur la recherche d'un effet co-cancérogène, plus particulièrement en utilisant des hydrocarbures polyaromatiques pour tenter d'évaluer le potentiel co-cancérogène d'agents entrant dans la composition de la fumée de cigarettes. Plusieurs études ont montré un effet co-cancérogène des fibres, en association avec une exposition à des substances chimiques (Mossman & Craighead, 1981 ; Warren *et al.*, 1981) ; dans une étude, le cofacteur était des radiations (Warren *et al.*, 1981).

3.5. Caractéristiques des fibres qui conditionnent la réponse expérimentale

3.5.1. Dimensions

Les études réalisées ont permis de mettre en évidence le rôle important des caractéristiques dimensionnelles des fibres, les fibres les plus longues et les plus fines produisant schématiquement le plus grand nombre de tumeurs. Par inhalation, à partir d'un même type de fibres, les fibres longues sont cancérogènes alors que les fibres courtes ne le sont pas ou peu, comme cela a été mis en évidence à l'aide de fibres d'amosite ou de chrysotile Tableau 3. Des résultats allant dans le même sens ont été trouvés en inoculant des fibres dans la cavité péritonéale, avec cependant un certain nombre de tumeurs obtenues avec des fibres »courtes » de chrysotile Tableau 3. Il faut noter que dans ces études, les différences de dimensions entre les échantillons « long » et « court » de chrysotile sont beaucoup moins nettes que celles de l'échantillon d'amosite, la différence entre les deux échantillons de chrysotile apparaissant pour des longueurs supérieures (voir notes du Tableau 3). Dans une étude utilisant plusieurs variétés de fibres minérales naturelles ou synthétiques, Stanton *et al.* (1977), en implantant des fibres dans la cavité pleurale, ont observé une relation entre la probabilité de survenue de tumeurs et la proportion de fibres longues ($> 8\mu m$) et fines ($\leq 0.25\ \mu m$) contenues dans l'échantillon. Dans un autre ajustement statistique, la coupure était située à $L > 5\mu m$ et diamètre $\leq 1.5\ \mu m$. Le paramètre dimensionnel joue donc un rôle très important dans la cancérogénicité des fibres (Oehlert, 1991). Cela résulte vraisemblablement de deux causes : - d'une part du potentiel cytotoxique et génotoxique des fibres longues (voir plus loin) plus grand que celui des fibres courtes ; - d'autre part de l'épuration plus importante des fibres courtes, par rapport aux fibres longues (Holmes & Morgan, 1980 ; Roggli & Brody, 1984 ; Roggli *et al.*, 1987 ; Oberdörster *et al.*, 1988 ; Bellman *et al.*, 1994).

Si les caractéristiques dimensionnelles des fibres d'amiante sont un paramètre important qui influence la cancérogénicité observée en expérimentation animale, ces paramètres ne suffisent toutefois pas, à eux seuls, à rendre compte du pouvoir cancérogène. Dans une étude portant sur la tumorigénicité de divers échantillons de chrysotile, il a été observé que des potentiels différents entre plusieurs échantillons pouvaient en outre s'expliquer par une différence de composition chimique des fibres (Monchaux *et al.*, 1981). Une modification préalable de la composition chimique des fibres (solubilisation du magnésium par traitement acide) s'accompagnait d'une diminution de la cancérogénicité, ce qui suggérait que, directement ou indirectement, la composition chimique des fibres modulait leur activité. Une relation inverse a été mise en évidence entre la perte en magnésium et la tumorigénicité (Jaurand, 1991).

3.5.2. Biopersistance

Les études expérimentales ont permis de déterminer le taux de rétention, c'est-à-dire la proportion de fibres retenues dans le poumon par rapport à la quantité de fibres inhalées, et la comparaison de la persistance des fibres selon leur nature, au cours du temps. Sans vouloir

détailler les études réalisées dans ce domaine, ce qui sortirait du cadre de ce document, on peut considérer que pour une exposition de l'ordre de 10 mg/m^3, un rat exposé aura pu inhaler, pendant toute la durée de sa vie, une quantité de fibres d'environ 10^{11} à 10^{12} fibres[1] (selon la nature des fibres et leur nombre par unité de poids). Ceci correspond à des concentrations, dans l'aérosol, de l'ordre de $5x10^3$ à 10^4 fibres/ml[2]. Dans les poumons, la quantité retrouvée est d'environ 10^8 à 10^{10} fibres par poumon[3], ce qui représente moins de 1 % des fibres susceptibles d'être inhalées. Ces données ne tiennent pas compte de tous les paramètres différentiels (nature des fibres, dimensions), mais sont une indication des relations entre exposition et rétention.

[1] Cette valeur tient compte de la dose cumulée (F x ml-^{1}x hr) sur la vie d'un rat, multipliée par la quantité d'air inhalée par le rat durant la période d'exposition. Si un rat inhale 14 000 ml par heure, la dose de fibres « inhalable » sera égale à la dose cumulée multipliée par ce facteur. Ces valeurs sont données en exemple pour une dose cumulée de 10^7 à $3x10^8$ F x ml^{-1}x hr.

[2] Il est difficile, en quelques lignes, de définir la teneur en fibres des aérosols utilisés en expérimentation animale. En effet, les conditions varient d'une étude à l'autre et les données ne sont pas homogènes entre les différentes études. Certains auteurs expriment les données en nombre total de fibres ; d'autres ne reportent les valeurs que pour les fibres de certaines dimensions. Par ailleurs, les méthodes de numérations sont différentes ; certaines mesures étant effectuées en microscopie optique (MO), d'autres en microscopie électronique à transmission (MET) ; d'autres enfin en microscopie électronique à balayage (MEB). On peut citer quelques exemples : la concentration en fibres dans l'aérosol de chrysotile long utilisé par Davis *et al.*, 1988 (MO, fibres > 5 µm) est 5510 F/ml. L'échantillon de chrysotile utilisé par Le Bouffant et al, 1984-1987 comportait 168 000 F/ml ; celui de Mast *et al.*, 1995 : 100 000 F/ml. Smith *et al.*, 1987 et Mc Connell *et al.*, 1994 indiquent respectivement des concentrations de 3000 et 4214 F/ml pour le crocidolite. On peut calculer que, pour des expositions de 3640 heures (7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 ans), une exposition à 3000 F/ml ou 100 000 F/ml correspondront respectivement à une dose cumulée de l'ordre de 10^7 et $3,6x10^8$ F x ml^{-1}x hr.

[3] Par exemple Smith *et al.* (1987) trouvent $3,9x10^9$F de crocidolite/g de poumon sec ; McConnell *et al.* (1994) trouvent $7x10^8$F/g. Pour le chrysotile, Mast *et al.* (1995) ont trouvé que les poumons contenaient environ $1,9x10^{10}$F/g.

La biopersistance est une notion complexe qui peut être définie comme la durée de rétention des fibres dans le poumon, il apparaît que c'est un concept fondé sur l'existence de différents mécanismes qui interviennent dans la modulation de cette durée. Les études expérimentales ont montré que la biopersistance des fibres de chrysotile était inférieure à celle des amphiboles (Wagner *et al.*, 1974 ; Davis *et al.*, 1978 ; Davis & Jones, 1988 ; Churg *et al.*, 1989 ; Churg, 1994). Aucune relation quantitative entre la biopersistance et le pouvoir tumorigène chez l'animal n'a, jusqu'ici, été clairement établie. La stabilité physique (épuration, défibrillation) et chimique (dissolution) des fibres sont des paramètres à prendre en compte pour expliquer la biopersistance. En effet, d'une part les mécanismes d'épuration par les macrophages alvéolaires et la voie lymphatique réduisent la quantité de fibres intrapulmonaire ; d'autre part, les fibres en rétention peuvent subir une défibrillation (Cook *et*

al., 1982 ; Roggli *et al.*, 1987 ; Bellman *et al.*, 1987) car, en fait, une fibre n'est qu'un « fagot » de plusieurs fibrilles qui peut être plus ou moins facilement dissocié par des processus mécaniques et/ou chimiques (Davis, 1994 ; Morgan, 1994). Enfin, les fibres peuvent être plus ou moins dégradées par le milieu biologique en fonction de leur nature chimique, ce qui peut conduire à une réduction de leurs dimensions et à une fragmentation, comme c'est le cas pour les très longues fibres de crocidolite (> 40 μm), ainsi que pour le chrysotile (Kimizuka *et al.*, 1987 ; Bellman *et al.*, 1994 ; Churg, 1994). On conçoit que tous ces changements ont pour conséquence que la teneur en fibres du poumon varie au cours du temps, tant par le nombre que par les dimensions. Il est à noter que ces variations peuvent être négatives (épuration et solubilité vont dans le sens d'une diminution en nombre de fibres), mais également positives (la défibrillation et la dissolution, qui conduirait à une fragmentation peuvent aboutir à une augmentation du nombre de fibres). Ces évidences font penser que la charge pulmonaire déterminée à un instant donné ne représente qu'une photographie d'un processus cinétique et ne peut refléter, avec la même fidélité, le niveau d'exposition à différents types de fibres.

Ainsi, sur le plan quantitatif, la biopersistance apparaît comme une notion multiparamétrique dont la valeur dépend de plusieurs variables (dimensions, capacité de défibrillation, solubilité en milieu biologique, potentiel d'épuration de l'hôte, etc...). Une définition plus précise s'impose si l'on veut déterminer le rôle exact de ce paramètre dans la cancérogénicité. Jusqu'ici, aucun ensemble de critères objectifs ne permet une évaluation quantitative de la biopersistance, et la biopersistance est mesurée par différentes méthodes. Selon les auteurs, on détermine le nombre, les dimensions et la composition chimique des fibres après inhalation 6h, 5 jours (Berstein *et al.*, 1994 ; Warheit *et al.*, 1994) ou par administration intra-trachéale ou intra-péritonéale (Morgan, 1994 ; Pott *et al.*, 1994 ; Muhle *et al.*, 1994). Les mesures cinétiques peuvent permettre de calculer la demi-vie des fibres en rétention, mais aucun accord n'a été établi pour évaluer cette demi-vie en terme de masse, de chimie, de surface (Oberdörster *et al.*, 1994) ou de nombre de fibres (Bellman *et al.*, 1994 ; Muhle *et al.*, 1994).

3.5.3. Production d'espèces moléculaires réactives

Il a été montré, à l'aide de systèmes acellulaires i*n vitro* (voir ci-dessous) que les fibres d'amiante avaient la capacité de produire des espèces moléculaires dérivées de l'oxygène radicaux libres, molécules oxydantes (Gulumian & Van Wyk, 1987 ; Weitzman & Graceffa, 1984 ; Zalma *et al.*, 1987 ; Leanderson *et al.*, 1988 ; Ghio *et al.*, 1992 ; Kamp *et al.*, 1992 ; Mahmood *et al.*, 1994 ; Pezerat, 1991). Étant donné le potentiel clastogène et cancérogène de ces molécules (Vuillaume, 1987 ; Imlay & Lin, 1988 ; Moyer *et al.*, 1994), ces phénomènes ont été pris en considération pour rendre compte des mécanismes de cancérogénicité des fibres. Bien que plusieurs études aient démontré une relation entre la cytotoxicité des fibres sur des cellules en culture et la production d'espèces actives dérivées de l'oxygène (Mossman *et al.*, 1986 ; Hansen & Mossman, 1987 ; Shatos *et al.*, 1987 ; Garcia *et al.*, 1988 ; Goodlick *et al.*, 1989 ; Kamp *et al.*, 1989 ; Kamp *et al.*, 1992 ; Vallyathan *et al.*, 1992 ; Ishizaki *et al.*, 1994 ; Kinnula *et al.*, 1994 ; Dong *et al.*, 1994 ; Hill *et al.*, 1995), très peu d'études *in vivo* ont jusqu'ici été réalisées dans ce domaine et la relation existant entre ces deux paramètres n'est pas établie. Un seul travail a été publié ; il a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la production de radical hydoxyle OH° dans un système acellulaire et la production de tumeurs péritonéales après inoculation (Maples & Johnson, 1992). Dans une autre étude, Schapira *et al.*, (1994) ont détecté, à l'aide d'un capteur de OH° (salicylate), la formation de OH° dans le poumon de rat, après instillation de fibres de chrysotile préalablement chargées en fer. Toutefois, ce travail ne comportait pas d'étude de la fréquence de tumeurs produites par le

traitement. L'importance de la production d'espèces moléculaires réactives dans la cancérogénicité par les fibres reste donc à préciser.

4. Effets cellulaires des fibres d'amiante

Tableau 5 : Résumé des effets des fibres d'amiante sur des cellules en culture

Effets des fibres d'amiante sur des cellules en culture, en relation avec un potentiel transformant et/ou génotoxique
1 Cellules de hamster, souris, rat : Transformation cellulaire caractérisée par une perte de l'inhibition de contact entre les cellules (Hesterberg & Barrett, 1984 ; Patérour *et al.*, 1985 ; Mikalsen *et al.*, 1988 ; Lu *et al.*, 1988 ; Athanassiou *et al.*, 1992) **ou l'apparition de clones cellulaires poussant en milieu semi-solide** cas des cellules mésothéliales après plusieurs traitements par le chrysotile (Saint-Etienne *et al.*, 1993)
2 Détection de cassures de l'ADN et mise en évidence d'une réparation (Turver *et al.*, 1987 ; Libbus *et al.*, 1989 ; Renier *et al.*, 1990 ; Dong *et al.*, 1995)
3 Mutations géniques : Peu d'effet mutagène sur cellules procaryotes[1]. Pas d'effet mutagène évident sur cellules eucaryotes[2]
4 Mutations chromosomiques sur cellules eucaryotes 3 études (Hei *et al.*, 1992 ; Both *et al.*, 1994 ; Both *et al.*, 1995)
5 Effet clastogène sur cellules épithéliales ou fibroblastes aberrations chromosomiques structurales, y compris formation de micronoyaux (Lavappa *et al.*, 1975 ; Sincock & Seabright, 1975 ; Huang *et al.*, 1978 ; Babu *et al.*, 1980 ; Sincock *et al.*, 1982 ; Valério *et al.*, 1983 ; Oshimura *et al.*, 1984 ; Jaurand *et al.*, 1986 ; Kesley *et al.*, 1986 ; Hesterberg *et al.*, 1987 ; Kodama *et al.*, 1987 ; Palekar *et al.*, 1987 ; Athanasiou *et al.*, 1992 ; Lu *et al.*, 1994 ; Donaldson & Golyasnya, 1995 ; Dopp *et al.*, 1995). **Sur cellules mésothéliales humaines, des aberrations chromosomiques ont été décrites au total 5 cas étudiés** (Lechner *et al.*, 1985 ; Olofsson & Mark, 1989) **; dans un autre travail, les résultats dépendaient du donneur 2 cas positifs sur 6 cas étudiés** (Pelin *et al.*, 1995a)
6 Anomalies de ségrégation des chromosomes (Hesterberg & Barrett, 1985 ; Palekar *et al.*, 1987 ; Pelin *et al.*, 1992 ; Yegles *et al.*, 1995)
7 Aneuploidie, polyploidie incluant la formation de cellules binucléées (Sincock & Seabright, 1975 ; Huang *et al.*, 1978 ; Price-Jones *et al.*, 1980 ; Sincock *et al.*, 1982 ; Jaurand *et al.*, 1983 ; Valério *et al.*, 1983 ; Oshimura *et al.*, 1984 ; Jaurand *et al.*, 1986 ; Kesley *et al.*, 1986 ; Hestergerg *et al.*, 1987 ; Kodama *et al.*, 1993 ; Palekar *et al.*, 1987 ; Athanasiou *et al.*, 1992 ; Pelin *et al.*, 1995b)

[1] Sur 4 études, 3 sont négatives (Chamberlain & Tarmy, 1977 ; Cleveland *et al.*, 1984 ; Athanassiou *et a.l*, 1992), une est positive (Faux *et al.*, 1994).
[2] Une faible mutagénicité a été trouvée dans une étude (Huang, 1979). Pas de mutagénicité dans 4 autres études (Reiss *et al.*, 1982 ; Oshimura *et al.*, 1984 ; Kenne *et al.*, 1986 ; Hei *et al.*, 1992)

Les recherches sur systèmes cellulaires isolés sont d'un grand intérêt car elles permettent d'étudier les mécanismes d'action au niveau cellulaire et de proposer des modèles expérimentaux alternatifs à l'expérimentation animale. Le tableau 5 résume les principales conclusions. Il faut mentionner toutefois que les résultats peuvent différer d'un système à

l'autre, étant donné la grande diversité des systèmes exploités (types de cellules, conditions expérimentales, type de critère évalué).

4.1. Effets en relation avec un potentiel génotoxique et cancérogène

4.1.1. Mutagénicité et endommagement de l'ADN

Les études *in vitro*, sur modèles cellulaires isolés ont montré que les fibres d'amiante produisaient un faible (voire nul) effet mutagène, du moins pour ce qui concerne la formation de mutations géniques Tableau 5. En revanche, grâce à l'‘utilisation de cellules hybrides (Hei *et al.*, 1992) et de techniques plus sophistiquées des mutations chromosomiques ont été observées, qui témoignent que les fibres peuvent altérer le génome des cellules en provoquant des délétions (Hei *et al.*, 1992 ; Both *et al.* 1994). Ces différences de résultats peuvent être dues aux types de méthodes utilisées qui, dans le premier cas, ne permettent généralement pas de mettre en évidence de larges mutations si des gènes essentiels à la survie cellulaire sont altérés. Ainsi, un potentiel mutagène et clastogène (cassant le matériel génétique) de certaines fibres (amiantes, érionite) a été démontré. Les études recherchant des mutations plus larges du génome sont encore peu nombreuses et des résultats complémentaires seront probablement obtenus au cours des années à venir. La mutagenèse induite par les fibres résulte vraisemblablement de la formation de molécules dérivées de l'oxygène, comme en témoigne la protection exercée par les antioxydants (Hei *et al.*, 1995). La formation de molécules toxiques peut être liée à la phagocytose. En effet, il a été montré, avec certaines cellules, que lorsque des fibres arrivent au contact de la membrane, un processus de phagocytose s'engage. Ce mécanisme est par ailleurs connu pour générer différentes molécules tel l'ion superoxyde qui, en interagissant avec des constituants cellulaires, peut provoquer la formation de molécules plus stables douées d'activité clastogène. Toutefois, ces espèces ont une durée de vie très brève et ne peuvent réagir que localement ; il est donc peu probable qu'elles atteignent l'ADN et provoquent directement un effet mutagène. Des dérivés secondaires plus stables peuvent être formés (produits de peroxydation des lipides par exemple).

Un endommagement de l'ADN a pu être détecté avec divers types de cellules, incluant les cellules mésothéliales pleurales de rat par la mise en évidence de réparation ou de l'activation de systèmes enzymatiques stimulés par la formation de cassure Tableau 5. Toutefois, certaines cellules, telles que les hépatocytes de rat ne montrent pas de réparation de l'ADN après traitement par des fibres de chrysotile (Denizeau *et al.*, 1985).

4.1.2. Anomalies chromosomiques

Lorsque les cellules se divisent, d'autres types d'interactions fibres-cellules peuvent se produire et d'autres effets peuvent être observés, plus particulièrement au niveau des chromosomes (Wang *et al.*, 1987 ; Rieder *et al.*, 1991 ; Cole *et al.*, 1991 ; Ault *et al.*, 1995 ; Dopp *et al.*, 1995). Il faut savoir que, si une lésion de l'ADN a été occasionnée par un agent donné, il existe des systèmes de réparation qui sont activés par la cellule. Une réparation est effectuée mais celle-ci peut ne pas être totalement fidèle et des anomalies pourront subsister. Durant la métaphase de la mitose, des endommagements du matériel génétique peuvent être mis en évidence par l'observation des métaphases (anomalies de structure des chromosomes : cassures, fragments, échanges). Au cours de l'anaphase, les chromosomes subissent une migration vers les pôles cellulaires, ce qui permet la génération de deux cellules filles. Il a été montré que la présence de fibres dans les cellules provoquait une altération de la ségrégation des chromosomes dans un pourcentage significatif de cellules (Hesterberg & Barrett 1985 ;

Palekar *et al.* 1987 ; Yegles *et al.,* 1995). Ceci semble dû à l'accrochage des fibres dans le cytosquelette des cellules, avec pour conséquence une entrave au mouvement des chromosomes, plutôt qu'à une interaction d'emblée directe avec les chromosomes (Ault *et al.*, 1995). Dans ces processus, les fibres longues, de plus de 5 µm de long, sont plus réactives que les fibres courtes, dont la présence semble mieux tolérée et qui suivent les structures cellulaires dans leurs déplacements (Cole *et al.,* 1991). Ces processus de ségrégation anormale des chromosomes peuvent avoir pour conséquence la formation de cellules qui possèdent un déficit ou un excès de matériel génétique, par rapport à une cellule normale. Une aneuploidie des cellules a fréquemment été observée après traitement par des fibres d'amiante[4].

[4] cf références Tableau 5

4.1.3. Effet promoteur

Plusieurs études réalisées sur cellules en culture indiquent que les fibres d'amiante ont des propriétés comparables à celles de promoteurs, tel le TPA : le chrysotile et le crocidolite induisent une activation de l'ODC dans des cellules trachéales de hamster (Marsh & Mossman, 1991), et une activation de la PKC (Perderiset *et al.,* 1991)par le crocidolite a été décrite. En revanche, aucun effet n'a été observé sur la coopération métabolique entre les cellules, alors que le TPA exerçait généralement un effet inhibiteur (Chamberlain, 1982). La production d'ion superoxyde O_2- mise en évidence avec plusieurs types cellulaires traités par les fibres d'amiante peut être aussi à rapprocher d'un effet promoteur ; mais on sait que cette molécule peut aussi provoquer des altérations de l'ADN et des chromosomes. Dans ce contexte, on ne peut faire que des hypothèses sur l'engagement de O_2- dans l'une ou/et l'autre des étapes de la transformation. L'action épigénétique ou génétique (altération de l'ADN) de cette molécule pourrait dépendre de la capacité des cellules à réagir à cette molécule (production de molécules génotoxiques plus stables qui pourraient atteindre l'ADN ou action locale, induction de voies de signalisation). Ces réactions pourraient dépendre du type cellulaire considéré.

4.1.4. Transformation

La transformation néoplasique des cellules est associée à un certain nombre de modifications du phénotype cellulaire. Les recherches effectuées avec les fibres d'amiante ont montré que les cellules subissaient des changements phénotypiques (perte d'inhibition de contact, critères morphologiques) associés à la transformation Tableau 5. Dans leur travail sur fibroblastes de souris, Lu *et al.*, (1988) ont étudié l'effet des fibres d'amiante en tant qu'initiateur, utilisant le TPA comme promoteur. Ces auteurs ont constaté que les résultats étaient compatibles avec une activité initiatrice des fibres. De même, Mikalsen *et al.* (1988) considèrent que les résultats obtenus dans les tests de transformation, sur cellules embryonnaires de hamster, étaient plus en faveur d'un effet initiateur des fibres. Dans ce même travail, les auteurs n'ont pas observé d'effet co-cancérogène entre l'amiante et le benzo(a)pyrène, en désaccord avec ce qui avait été décrit par d'autres auteurs utilisant le même type cellulaire (Di Paolo *et al.*, 1983). On peut noter aussi que Hei *et al.* (1984) sur fibroblastes de souris, ont observé un effet co-cancérogène avec des radiations si les fibres étaient appliquées avant les radiations et non après.

Ces résultats vont dans le sens d'un potentiel des fibres d'amiante en tant que cancérogène complet, c'est-à-dire se suffisant à elles seules pour provoquer les modifications nécessaires à la transformation. En effet, il semble bien que l'amiante puisse être considéré comme un cancérogène complet, possédant à la fois des propriétés initiatrices et promotrices. Pour exercer un potentiel tumorigène *in vivo*, l'amiante ne nécessite pas l'application de cofacteur ; de même, les fibres produisent une transformation des cellules en culture. Si les fibres d'amiante sont considérées comme agissant par un mécanisme épigénétique (Mossman & Craighead, 1981), c'est sur la base de leur faible potentiel à produire des mutations géniques. Cependant, les fibres d'amiante peuvent aussi produire des mutations chromosomiques, ce qui permet de leur attribuer un certain potentiel génotoxique (Barrett *et al.*, 1990 ; Everitt, 1994 ; Jaurand, 1991 ; Moyer *et al.*, 1994 ; Voytek *et al.*, 1990 ; Walker *et al.*, 1992).

4.2. Caractéristiques des fibres qui conditionnent la réactivité

4.2.1. Dimensions et production d'espèces actives dérivées de l'oxygène

Plusieurs études ont montré que la cytotoxicité de fibres longues était plus grande que celle de fibres courtes (Hesterberg & Barrett, 1984 ; Brown *et al.*, 1986 ; Mossman *et al.*, 1986 ; Goodlick & Kane, 1990 ; Brown *et al.*, 1978 ; Donaldson *et al.*, 1992 ; Hart *et al.*, 1994). Il a été démontré que des échantillons broyés de fibres de chrysotile avaient une plus faible capacité à transformer les cellules de rongeurs que le même échantillon non broyé (Hesterberg & Barrett, 1984). Peu de travaux ont porté sur les effets génotoxiques en fonction de la taille des fibres. Récemment, une étude a montré que les différences de capacité d'échantillons d'amiante à produire des anaphases anormales pouvaient être dues à des teneurs différentes en fibres correspondant aux critères précédemment définis par Stanton (Stanton *et al.*, (1977 et 1981) : un taux significatif d'anomalies n'était obtenu qu'avec les échantillons comportant des fibres dont les dimensions correspondaient à ces critères (Yegles *et al.*, 1995). Récemment, Donaldson et Golyasnya (1995) ont observé qu'un échantillon de fibres d'amosite court utilisé dans l'expérimentation animale décrite ci-dessus ne produisait pas d'aberrations chromosomiques, contrairement à l'échantillon de fibres longues.

Certains effets toxiques des fibres sont liés à la production d'espèces actives de l'oxygène (Kamp *et al.*, 1992). Celles-ci sont produites, soit par les cellules (interactions, phagocytose), soit par les fibres elles-mêmes. Ces molécules sont, du moins partiellement, responsables de certains effets cytotoxiques des fibres, ainsi que de ceux observés au niveau du matériel génétique : cassures de l'ADN, réparations, mutations chromosomiques.

4.2.2. Type d'échantillon

Un point important qui a été souligné à la suite des études réalisées *in vitro* et qui corrobore les études *in vivo*, c'est la différence de réactivité qui peut exister entre plusieurs échantillons d'un même type de fibres. Il a été mentionné plus haut que des échantillons d'un même type de fibres peuvent en effet provenir de différents gisements, donc avoir des minéraux associés ou contaminants différents ; de plus, les méthodes utilisées pour la sélection d'une fraction respirable des fibres sont diverses et, à leur issue, la distribution granulométrique n'est pas identique d'une préparation à l'autre. Si, comme on l'a dit plus haut, le potentiel tumorigène de différents échantillons d'un type donné de fibres n'est pas identique chez l'animal, il en est de même pour les études *in vitro*. Par exemple, dans le travail mentionné ci-dessus (Yegles *et al.*, 1995) le pourcentage de cellules présentant des anomalies de l'anaphase variait de 0 à 20 % pour un nombre donné de fibres de chrysotile.

4.3. Effets observés sur cellules mésothéliales

L'effet des fibres sur les cellules mésothéliales pleurales a été étudié en utilisant, soit des cellules de rat, soit des cellules humaines, lorsque cela était possible. Les différentes études réalisées *in vitro* ont montré que l'amiante produisait un endommagement de l'ADN (Renier *et al.*, 1990 ; Dong *et al.*, 1995) et une augmentation d'anomalies chromosomiques (Lechner *et al.*, 1985 ; Jaurand *et al.*, 1986 ; Pelin *et al.*, 1992 ; Pelin *et al.*, 1995a ; Yegles *et al.*, 1995). Les effets sur l'ADN sont liés à la production d'espèces réactives dérivées de l'oxygène, résultant vraisemblablement des interactions membrane cellulaire-fibres ; les anomalies de ségrégation des chromosomes sont associées aux caractéristiques physiques des fibres, comme cela a été décrit plus haut. Avec des cellules provenant de différents donneurs, la production d'anomalies n'était pas observée pour tous les sujets, ce qui suggère une réponse différente selon le donneur (Pelin *et al.*, 1995a).

L'interaction entre les cellules mésothéliales et les fibres provoque l'activation du facteur de transcription AP-1 (Janssen *et al.*, 1994) Le rôle de l'activation de ces derniers dans les mécanismes liés à la cancérogénèse reste à préciser. L'application de fibres d'amiante à des cellules en phase de croissance provoque, à court terme, un arrêt de la prolifération cellulaire qui peut être mis à profit par la cellule pour réparer les lésions faites à son ADN (Dong *et al.*, 1994). Par ailleurs, lorsque des fibres sont inhalées ou déposées par instillation dans le poumon, on observe, après un délai de plusieurs jours, une augmentation de la prolifération des cellules mésothéliales pleurales (Adamson *et al.*, 1993). Ceci suggère que des facteurs circulants ou produits par les cellules *in situ* stimulent la division cellulaire et/ou qu'un processus de régénération cellulaire fait suite à l'agression. Une réaction similaire a pu être observée avec d'autres particules. Ainsi, une prolifération des cellules, suite à une exposition par inhalation, pourrait provoquer une modification du taux de renouvellement des cellules, et favoriser l'expression de cellules dont le génome est altéré par le contact avec les cellules. L'addition de ces mécanismes : lésionnels, de réparation et de prolifération, peut jouer un rôle important dans l'émergence de populations cellulaires transformées.

Peu d'études ont analysé les corrélations *in vivo/in vitro* et il serait très intéressant d'avoir davantage de résultats dans ce domaine. Les données existantes montrent que l'importance des paramètres dimensionnels des fibres ressort à la fois des études *in vivo* et *in vitro* (Yegles *et al.*, 1995 ; Donaldson & Golyasnya, 1995).

5. Réactivité des fibres d'amiante in vitro Systèmes expérimentaux acellulaires

La capacité des fibres à produire des molécules potentiellement génotoxiques, tel le radical hydroxyle (OH°), a été étudiée *in vitro* à l'aide de systèmes acellulaires. Le radical hydroxyle est formé de différentes manières, au cours de réactions d'oxydo-réduction qui font intervenir par exemple la décomposition de l'eau oxygénée en présence de fer (réaction de Fenton). Ce radical est instable mais peut réagir localement très rapidement en donnant naissance à d'autres molécules beaucoup plus stables. La détection de OH° peut être effectuée *in vitro* en mesurant, soit directement la quantité de molécules produites après réaction avec une molécule permettant la formation d'un composé plus stable (Weitzmann & Graceffa, 1984 ; Zalma *et al.*, 1987), soit indirectement les dommages faits à un nucléoside ou à un extrait d'ADN, en solution (Kasai & Nishimura, 1984 ; Adachi *et al.*, 1992). Dans ce cas, on mesure généralement la quantité de 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) résultant de l'interaction

entre OH° et la guanine constitutive des acides nucléiques. Les fibres d'amiante seules produisent une hydroxylation, mais la quantité de 8-OHdG formée est augmentée par certains agents tels que l'eau oxygénée, H_20_2, molécule qui peut être produite lors des interactions cellules-fibres, plus particulièrement au cours de la phagocytose. La quantité de 8-OHdG formée dans l'ADN dépend fortement des conditions expérimentales (présence d'agents chélateurs par exemple) et il est difficile de relier ces effets *in vitro* à ce qui passerait au niveau de l'ADN cellulaire. Une seule étude a été jusqu'ici effectuée pour mesurer l'hydroxylation de la guanine produite par l'amiante sur l'ADN cellulaire. Il s'agissait de cellules lymphocytaires traitées par le crocidolite. Les résultats ont montré une augmentation significative passant de 2 bases altérées par 10^5 dG pour les cellules non traitées à 3 pour 10^5 bases pour les cellules traitées par 50 μg/ml de crocidolite (Takeuchi & Morimoto, 1994).

Ces études témoignent d'un potentiel des fibres d'amiante à provoquer des lésions de l'ADN. Toutefois, l'extrapolation à un mécanisme opérant *in vivo* doit être faite avec prudence, en raison du grand nombre de facteurs qui modulent, quantitativement, la réponse *in vitro*. L'existence de bases anormales peut conduire à la formation de mutations dans l'ADN. Le rôle exact de la formation de 8-OHdG en cancérogénèse est actuellement discuté (Floyd, 1990) ; cependant, on a déjà pu constater des effets *in vivo*, notamment avec des composés formants des adduits à l'ADN.

6. Les études expérimentales reflètent-elles les observations faites chez l'homme ?

La comparaison entre les études expérimentales et les observations faites chez l'homme est un point critique qui mérite une discussion. Concernant les résultats obtenus avec l'amiante, une bonne corrélation est obtenue entre les effets sur systèmes cellulaires et les études chez l'animal ; l'analyse des relations entre les évidences expérimentales et épidémiologiques conduit à poser certaines questions.

6.1. Comparaison entre les caractéristiques des tumeurs induites par l'amiante et les mécanismes d'action des fibres

Étant donné que le cancer du poumon peut être dû à l'exposition à d'autres cancérogènes, tels que la fumée de cigarettes, il est plus intéressant, pour comparer les résultats expérimentaux et les données chez l'homme, de s'intéresser au mésothéliome qui est le plus souvent lié à l'exposition aux fibres. Sur le plan des mécanismes, les observations faites *in vitro* pourraient expliquer les caractéristiques des tumeurs induites par l'amiante.

Les mésothéliomes ont un caryotype complexe, présentant de nombreuses anomalies qui mettent en jeu des modifications numériques et structurales des chromosomes (Hagemeijer *et al*., 1990 ; Tinainen *et al.*, 1989). Jusqu'ici, les cellules de mésothéliome montrent peu de mutations ponctuelles dans des gènes critiques, à l'inverse de ce qui est trouvé dans d'autres cancers, par exemple au niveau des gènes suppresseurs de tumeur, *RB, P53* ou de l'oncogène *RAS (*Metcalf *et al*., 1992 ; Shimizu *et al.*, 1994). En revanche, un certain nombre de délétions ont été rapportées. Plusieurs articles concernent l'étude de *p16* (gène codant pour une protéine régulant la prolifération cellulaire) dans les mésothéliomes ; ils ont montré que la plupart des mésothéliomes présentaient des délétions du gène *p16* ; l'absence d'expression des messagers et de la protéine a été également mise en évidence (Okamoto *et al.*, 1994 ; Kratzke *et al.*, 1995 ; Cheng *et al.*, 1994 ; Xiao *et al.*, 1995). Aucun gène ne semble spécifiquement muté dans le mésothéliome. Une mutation sur le gène *WT-1* a été détectée dans un type particulier

de mésothéliome mais aucune mutation n'a été trouvée dans 32 mésothéliomes pleuraux survenus chez des sujets considérés comme exposés à l'amiante (Amin *et al.*, 1995 ; Langerak *et al.*, 1995 ; Park *et al.*, 1993). Plus récemment cependant, deux études ont démontré que le gène *NF2* était délété dans de nombreux mésothéliomes (Bianchi *et al.*, 1995 ; Sekido *et al.*, 1995). avec notamment une perte d'hétérozygotie dans 50 % des cas. Il s'agit d'un gène codant pour une protéine qui joue un rôle, encore mal défini, de liaison entre la membrane cellulaire et les protéines du cytosquelette. Des mutations de ce gène sont connues dans des déficits génétiques transmissibles associés à la survenue de méningiomes et de schwannomes. Chez ces sujets, aucune augmentation de mésothéliomes n'a toutefois été mise en évidence. Les mutations observées peuvent donc avoir été provoquées par les fibres d'amiante. Jusqu'ici le mésothéliome ne semble pas lié à des traits génétiques spécifiques. On peut toutefois signaler que, dans un travail récent, Hirvonen *et al.* (1995) ont constaté une augmentation du risque mésothéliome chez des sujets fortement exposés à l'amiante, présentant un génotype *GSTM1* (Glutathion S transférase) et *NAT2* (acétylateur lent). Ces gènes codent pour des enzymes impliquées dans la détoxication. Toutefois, comme les auteurs l'indiquent, cette étude porte sur un petit nombre de cas et les résultats devront être confirmés.

Il est remarquable que les fibres d'amiante produisent des changements numériques et structuraux sur les chromosomes de différents types de cellules en culture et ont, au sens de la mutagenèse ponctuelle, un faible pouvoir mutagène. De tels remaniements chromosomiques sont également observés dans les tumeurs produites chez l'animal (Libbus *et al.*, 1988). Ici donc il n'y a pas de contradiction entre observations chez l'homme d'une part, et les données expérimentales d'autre part. Les modèles cellulaires ont apporté des hypothèses sur les mécanismes d'action possibles des fibres ; si les interactions directes des fibres avec certains constituants cellulaires jouent un rôle dans la génération des effets en intervenant sur la répartition du matériel génétique, la part prise par les espèces radicalaires et les molécules actives dérivées de l'oxygène reste à définir, au sens mutationnel direct.

6.2. Caractéristiques des fibres qui conditionnent la réponse expérimentale

Il est clairement apparu, lors les recherches effectuées chez l'animal, que la cancérogénicité d'un type donné de fibres était fonction des caractéristiques dimensionnelles, sans que toutefois cela soit le seul paramètre important. Des paramètres dimensionnels des fibres dépend à la fois la quantité de fibres déposée dans le poumon et celle qui y est retenue ; de plus, le potentiel cancérogène des fibres apparaît plus élevé pour les fibres longues que pour les fibres courtes. Cela a été démontré aussi bien à l'aide d'études faites chez l'animal, comme cela a été décrit plus haut, que par des recherches expérimentales à l'aide de modèles cellulaires animaux ou humains. Tant par leur capacité à provoquer des anomalies chromosomiques que par celle à produire des espèces réactives dérivées de l'oxygène et à exercer une cytotoxicité, les fibres longues sont plus toxiques que les fibres courtes, ce qui n'implique pas l'innocuité de ces dernières.

Chez l'homme, il y a assez peu de données sur la fréquence des tumeurs selon les caractéristiques dimensionnelles des fibres auxquelles les sujets ont été exposés. Les données dans ce domaine sont difficiles à obtenir rétrospectivement, mais des informations devraient apparaître désormais en raison du développement récent d'études épidémiologiques de mieux en mieux documentées. Le risque mésothéliome, plus élevé dans une cohorte d'ouvriers du textile que chez des mineurs pourrait résulter d'une exposition à des fibres de chrysotile plus longues dans la première cohorte comparativement à la seconde (Dement 1991).

6.3. Réactivité différentielle entre chrysotile et amphiboles

Les études épidémiologiques ont indiqué un risque accru de mortalité par cancer du poumon ou par mésothéliome, indépendamment de l'origine minéralogique des fibres (voir chapitre 9). Les résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ont démontré l'existence d'un potentiel cancérogène des deux types de fibres, quel que soit le type d'exposition, par inoculation ou par inhalation. Les recherches effectuées sur les modèles cellulaires sont en accord avec ces résultats. On constate donc une bonne adéquation entre les résultats expérimentaux et les données épidémiologiques.

Alors que le risque de mortalité par cancer du poumon n'est pas différent pour les fibres de différentes origines, le risque de mésothéliome est plus faible pour les sujets exposés majoritairement au chrysotile, comparativement à ceux exposés aux amphiboles ou à un mélange de fibres. Concernant la différence entre la réponse « cancer du poumon » et la réponse « mésothéliome », on peut constater que les études expérimentales par inhalation n'ont pas permis de différencier le potentiel cancérogène des fibres de différentes origines, étant donné le nombre très réduit de tumeurs pleurales observées Tableau 3. Si l'on se réfère aux résultats obtenus avec les échantillons de l'UICC, le risque tumorigène était voisin pour le chrysotile, le crocidolite et l'amosite, par inoculation intraperitonéale (Davis *et al.*, 1991). Toutefois, les études par inoculation intrapleurale reflètent un potentiel moindre du chrysotile, par rapport au crocidolite, sur la base du nombre de fibres correspondant aux critères de Stanton (Jaurand *et al.*, 1987). Les résultats obtenus avec les modèles de cellules mésothéliales en culture vont également dans ce sens (Yegles *et al.*, 1993).

Chez l'homme, la différence de pouvoir cancérogène entre les deux types de fibres par rapport à la localisation tumorale pourrait s'expliquer par une translocation moins importante du chrysotile par rapport aux amphiboles. En termes de biopersistance, on peut faire l'hypothèse que le chrysotile ayant tendance à être épuré plus facilement et à se fragmenter (Churg, 1994), il en résulte respectivement une moins grande disponibilité de ces fibres au niveau pleural et une migration de fibres de plus petites dimensions. Cette hypothèse serait tout à fait en accord avec les observations selon lesquelles la plèvre contenait des fibres de chrysotile de plus faible longueur moyenne que celles du poumon (Sébastien *et al.*, 1979 ; Viallat *et al.*, 1986). Des résultats récemment publiés avec des fibres de céramique montrent qu'après inhalation il y a, chez le rat, une translocation rapide des fibres vers la plèvre (un maximum est obtenu à la fin de la période d'exposition, ici de 5 jours), avec aussi une dimension moyenne des fibres de la plèvre plus petite que celle du poumon (Gelzichter *et al.*, 1996). Ceci n'exclut pas la possibilité qu'une faible proportion de fibres plus longues puisse se trouver au niveau de la plèvre (Sébastien *et al.*, 1980 ; Dodson *et al.*, 1990 ; Boutin *et al.*, 1996).

7. Apport des études expérimentales et mécanistiques en relation avec les problèmes actuels de l'exposition à l'amiante

La plupart des études expérimentales réalisées jusqu'ici ont eu pour objectif de définir les caractéristiques des fibres responsables de l'activité toxique et/ou cancérogène, et d'appréhender les mécanismes d'action. Ces questions étaient posées en raison des pathologies professionnelles observées. Dans le passé, les travailleurs étaient le plus souvent exposés à des doses importantes. Aujourd'hui, on se préoccupe du rôle de l'exposition à de faibles doses, essentiellement pendant des durées prolongées, ainsi que des effets de doses plus importantes pendant de courtes périodes. Peu d'études expérimentales ont abordé ces

questions ; on mentionnera quelques résultats mais il est difficile, en raison du petit nombre de données, d'évaluer leur signification réelle.

7.1. Relations dose-effet

D'après les études expérimentales effectuées chez l'animal, la fréquence des tumeurs diminue avec la dose de fibres inoculées ou aérosolisées. Dans un travail portant sur la fréquence de mésothéliomes, après inoculation intrapéritonéale de différents types de fibres chez le rat, Davis *et al.* (1991) ont étudié le risque relatif de mortalité par mésothéliome péritonéal. La courbe dose-réponse était linéaire (échelle log/log) pour les 4 types de fibres testés (amosite, crocidolite, érionite, chrysotile) entre les doses étudiées allant de 0.005 mg à 25 mg. Si cette linéarité était maintenue pour des doses inférieures, cela signifierait qu'il n'y a pas de valeur limite au-dessous de laquelle le risque n'existe plus. Cependant, chez l'animal, le temps de latence de la tumeur augmente lorsque la dose diminue ; ainsi une valeur seuil existerait en pratique, pour une dose telle que le temps de latence devient supérieur au temps de survie « naturelle » de l'animal.

A l'aide de modèles cellulaires, *in vitro*, des relations « dose-effet » ont été également déterminées sur le plan de l'évaluation du potentiel transformant et de la génotoxicité. Les concentrations minimales auxquelles les cellules sont exposées atteignent, pour obtenir des effets génotoxiques significatifs, environ 0,5 $\mu g/cm^2$, ce qui représente très approximativement 20 à 50 fibres par cellules (là encore, le rapport nombre de fibres/masse dépend du type de fibre). Il est très difficile de savoir à quoi cette valeur correspond *in vivo*. On peut supposer, sur la base pondérale que les cellules seraient exposées *in vitro* à environ 10^{11} à 10^{12} F/g alors que, pour le poumon, en expérimentation animale, des valeurs de 10^8 à 10^{10} F/g ont été reportées. Chez l'homme, des valeurs très inférieures sont trouvées (voir chapitre se rapportant à ces données).

7.2. Effet d'expositions transitoires

Seulement deux études ont évalué l'effet d'expositions transitoires par rapport à une exposition continue (Wagner *et al.*, 1974, Davis *et al.*, 1980). Il s'agissait d'études par inhalation où des rats ont été exposés à différents types de fibres. Dans une étude (Wagner *et al.*, 1974), l'exposition avait une durée de 1 jour ou de 3 mois ; les résultats sont indiqués dans le Tableau 6. Dans un autre travail (Davis *et al.*, 1980), les animaux étaient exposés à des concentrations intermittentes élevées et à des concentrations continues plus faibles de chrysotile et de d'amosite (Tableau 7). Les auteurs ont constaté qu'il n'y avait pas d'effet significatif sur le taux de tumeurs dans les différents groupes de traitements. Dans l'ensemble, les informations sur les expositions transitoires sont donc très limitées et portent sur de petits échantillons. Les résultats ne peuvent donc être interprétés qu'avec prudence.

Tableau 6 : Effets d'expositions transitoires (Wagner et al., 1974).

Type de fibres	Durée d'exposition	Nb rats de rats à risque[1]/Nb rats exposés	Nb de rats avec tumeur pulmonaire	Nb rats avec mésothéliome
Contrôle	1 jour	44/48	4	0
	3 mois	40/58	3	0
	24 mois	42/48	0	0

Amosite	1 jour 3 mois 24 mois	45/49 37/52 21/21	3 10 13	1 0 0
Crocidolite	1 jour 3 mois 24 mois	43/49 36/52 18/20	6 14 13	1 1 0
Chrysotile CD[2]	1 jour 3 mois 24 mois	42/49 34/52 21/24	1 18 10	0 0 1
Chrysotile RH[2]	1 jour 3 mois 24 mois	45/49 36/52 17/20	5 16 8	0 0 0

[1] Nombre de rats en vie 300 jours après le début de l'exposition
[2] CD : canadien ; RH : rhodésien

Tableau 7 : Effet de pics d'exposition (Davis et al., 1980).

Exposition		**Nb tumeurs pulmonaires**	**Nb mésothéliomes**
Chrysotile 10 mg/m^3	1 jour/semaine pendant 1 an	6/43	0/43
Chrysotile 2 mg/m^3	5 jours/semaine pendant 1 an	8/40	1/40
Amosite 50 mg/m^3	1 jour/semaine pendant 1 an	6/44	0/44
Chrysotile 10 mg/m^3	5 jours/semaine pendant 1 an	2/40	0/40

8. Conclusions

Les mécanismes de cancérogénèse par les fibres ne sont pas actuellement totalement élucidés, mais des évidences expérimentales convergentes existent. Les fibres d'amiante ont des effets pléiotropes dont certains peuvent être impliqués dans la transformation néoplasique. Des travaux complémentaires permettraient de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et tissulaires qui aboutissent à la prolifération tumorale. Les études expérimentales ont apporté des informations pertinentes sur le potentiel tumorigène des fibres d'amiante. Si les caractéristiques dimensionnelles des fibres sont importantes dans la genèse de l'effet cancérogène, le rôle d'autres caractéristiques des fibres, en particulier l'importance de propriétés de surface, mérite d'être précisé. L'importance de la biopersistance doit être mieux définie, car aucun travail n'a démontré quantitativement la relation entre le pourcentage de tumeurs et la biopersistance, ou l'un des paramètres lié à ce concept. Il n'est pas inutile de souligner cette lacune car certains auteurs affirment aujourd'hui qu'une biopersistance faible est associée à une cancérogénicité faible. Aujourd'hui, cette hypothèse ne repose pas sur des bases scientifiques solides, d'une part en raison de l'absence d'une définition précise des

paramètres qui permettraient de quantifier la biopersistance, d'autre part en raison du manque d'études de corrélations entre la tumorigénicité et ces paramètres. Il reste aussi à connaître l'importance relative de la durée d'action possible d'un agent cancérogène par rapport à d'autres paramètres comme la dose, le rôle des interactions dans des temps précoces de l'action des fibres, ou les caractéristiques physiques (pour les fibres). Il apparaît important de souligner ces points, étant donné la prédominance actuelle de ce concept et sa prise en compte pour identifier des fibres de remplacement de l'amiante dépourvues d'effet potentiel nocif pour la santé.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AARONSON SA. Growth factors and cancer. *Science*. 1991**, 254 :** 1146-1152.

ADACHI S, KAWAMURA K, YOSHIDA S, TAKEMOTO K. Oxidative damage on DNA induced by asbestos and man-made fibers *in vitro*. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992**, 63** : 553-557.

ADAMSON IYR, BAKOWSKA J, BOWDEN DH. Mesothelial cell proliferation after instillation of long or short asbestos fibers into mouse lung. *Am J Pathol*. 1993**, 142** : 1209-1216.

AMIN KM, LITZKY LA, SMYTHE WR, MOONEY AM, MORRIS JM, MEWS DJY, PASS H I, KARI C, RODECK U, RAUSCHER FJ, KAISER LR, ALBELDA SM. Wilms' tumor 1 susceptibility (WT1) gene products are selectively expressed in malignant mesothelioma. *Am J Pathol*. 1995**, 146** : 344-356.

ATHANASIOU K, CONSTANTOPOULOS SH, RIVEDAL E, FITZGERALD DJ,YAMASAKI H. Metsovo-tremolite asbestos fibres : in vitro effects on mutation, chromosome aberrations, cell transformation and intercellular communication. *Mutagenesis*. 1992**, 7** : 343-347.

AULT JG, COLE RW, JENSEN CG, JENSEN LCW, BACHERT LA, RIEDER CL. Behavior of crocidolite asbestos during mitosis in living vertebrate lung epithelial cells. *Cancer Res*. 1995**, 55** : 792-798.

BABU KA, LAKKAD BC, NIGAM SK, BHATT DK, KARNIK AB, THAKORE KN, KASHYAP SK, CHATTERJEE SK : *In vitro* cytological and cytogenetic effects of an Indian variety of chrysotile asbestos. *Environ Res*. 1980**, 21** : 416-422.

BARRETT JC, TSUTSUI T, TISTY T, OSHIMURA M. Role of genetic instability in carcinogenesis. *In* : *Genetic Mechanisms in Carcinogenesis and Tumor Progression.,* 1990 pp 97-114.

BELLMAN B, MUHLE H, KAMSTRUP O, DRAEGER UF. Investigation on the durability of man-made vitreous fibers in rat lungs. *Environ Health Perspect*. 1994**, 102**(Suppl 5) : 185-189.

BELLMANN B, MUHLE H, POTT F, KÖNIG H, KLÖPPEL H, SPURNY K. Persistence of man-made mineral fibres (MMMF) and asbestos in rat lungs. *Ann Occup Hyg*. 1987**, 31**(4B) : 693-709.

BERSTEIN DM, MAST R, ANDERSON R, HESTERBERG TW, MUSSELMAN R, KAMSTRUP O, HADLEY J. An experimental approach to the evaluation of the biopersistence of respirable synthetic fibers and minerals. *Environ Health Perspect*. 1994**, 102**(Suppl 5) : 15-18.

BIANCHI AB, MITSUNAGA S, CHENG J, KLEIN W, JHANWAR SC, SEIZINGER B, KLEY N, KLEIN-SZANTO A, TESTA J. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (*NF2*) in primary malignant mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 1995**, 92** : 10854-10858.

BLUMBERG PM. In vitro studies on the mode of action of the phorbol esters, potent tumor promoters : Part I. *CRC Critical Reviews in Toxicology*. 1980**, 8** : 153-233.

BOHR VA. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. *Carcinogenesis*. 1995**, 16** : 2885-2892.

BOHRMAN JS. Identification and assessment of tumor-premiting and cocarcinogenic agents : state-of-the-art *in vitro* methods. *CRC Critical Reviews in Toxicology*. 1983**, 11** : 121-167.

BOTH K, HENDERSON DW, TURNER DR. Asbestos and erionite fibres can induce mutations in human lymphocytes that result in loss of heterozygosity. *Int J Cancer*. 1994**, 59** : 538-542.

BOTH K, TURNER DR, HENDERSON DW. Loss of heterozygosity in asbestos-induced mutations in a human mesothelioma cell line. *Environ Molecular Mutagenesis*. 1995**, 26** : 67-71.

BOUTIN C, DUMORTIER P, REY F, VIALLAT JR, DEVUYST P. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura : thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996**, 153** : 444-449.

BROWN GM, COWIE H, DAVIS JMG, DONALDSON K. *In vitro* assays for detecting carcinogenic mineral fibers : a comparison of two assays and the role of the fiber size. *Carcinogenesis*. 1986**, 7** : 1971-1974.

BROWN RC, CHAMBERLAIN M, GRIFFITHS DM, TIMBRELL V. The effect of fiber size on the in vitro biological activity of three types of amphiboles asbestos. *Int J Cancer*. 1978**, 22** : 721-727.

CHAMBERLAIN M. The influence of mineral dusts on metabolic co-operation between mammalian cells in tissue culture. *Carcinogenesis*. 1982**, 3** : 337-339.

CHAMBERLAIN M, TARMY EM. Asbestos and glass fibres in bacterial mutation tests. *Mutat Res*. 1977**, 43** : 159-164.

CHENG JQ, JHANWAR SC, KLEIN WM, BELL DW, LEE W C, ALTOMARE DA, NOBORI T, OLOPADE OI, BUCKLER AJ, TESTA JR. p16 alterations and deletion mapping of 9p21-p22 in malignant mesothelioma. *Cancer Res*. 1994**, 54** : 5547-5551.

CHURG A. Deposition and clearance of chrysotile asbestos. *Ann Occup Hyg*. 1994**, 38** : 625-633.

CHURG A, WRIGHT JL, DEPAOLI L. Rapid short-term clearance of chrysotile compared with amosite asbestos in the guinea pig. *Am Rev Respir Dis*. 1989**, 139** : 885-890.

CLEVELAND MG. Mutagenesis of *Escherichia Coli* (CSH50) by asbestos (41954). *Proc Soc Exptl Biol Med*. 1984**, 177** : 343-346.

COLE RW, AULT JG, HAYDEN JH, RIEDER CL. Crocidolite Asbestos Fibers Undergo Size-Dependent Microtubule-Mediated Transport After Endocytosis in Vertebrate Lung Epithelial Cells. *Cancer Res*. 1991**, 51** : 4942-4947.

COOK PM, PALEKAR LD, COFFIN DL. Interpretation of the carcinogenicity of amosite asbestosand ferroactinolite on the basis of retained fiber dose and characteristics in vivo. *Toxicol Letters*. 1982**, 13** : 151-158.

DAVIS JMG. The role of clearance and dissolution determining the durability or biopersistence of mineral fibers. *Environ Health Perspect*. 1994**, 102**(Suppl 5) : 113-117.

DAVIS JMG, ADDISON J, BOLTON RE, DONALDSON K, JONES AD, SMITH T. The pathogenicity of long versus short fibre samples of amosite asbestos administered to rats by inahlation and intraperitoneal injection. *Br J Exp Path*. 1986**, 67** : 415-430.

DAVIS JMG, BECKETT ST, BOLTON RE, DONALDSON K. The effects of intermittent high asbestos exposure (peak dose levels) on the lungs of rats. *Br J Exp Path*. 1980**, 61** : 272-280.

DAVIS JMG, BECKETT ST, BOLTON RE, COLLINGS P, MIDDLETON AP. Mass number of fibers in the pathogenesis of asbestos-related lung disease in rats. *Br J Cancer*. 1978**, 37** : 673-688.

DAVIS JMG, BOLTON RE, MILLER BG, NIVEN K. Mesothelioma Dose Response Following Intraperitoneal Injection of Mineral Fibres. *Int J Exp Pathol*. 1991**, 72** : 263-274.

DAVIS JMG, JONES AD. Comparisons of the pathogenicity of long and short fibres of chrysotile asbestos in rats. *Br J Exp Path*. 1988**, 69** : 717-737.

DEMENT JM. Carcinogenicity of chrysotile asbestos : Evidence from cohort studies. *Ann NY Acad Sci*. 1991**, 643** : 15-23.

DENIZEAU F, MARION M, CHEVALIERG, COTE M. Inability of chrysotile asbestos fibers to modulate the 2-acetylaminofluorene-induced UDS in primary cultures of hepatocytes. *Mutat Res*. 1985**, 155** : 83-90.

DIPAOLO JA, DEMARINIS AJ, DONIGER J. Asbestos and Benzo(a)pyrene synergism in the transformation of syrian hamster embryo cells. *Pharmacol.* 1983**, 27** : 65-73.

DODSON RF, WILLIAMS MG, CORN CJ, BROLLO A, BIANCHI C. Asbestos content of lung tissue, lymph nodes, and pleural plaques from former shipyard workers. *Am Rev Respir Dis*. 1990**, 142** : 843-847.

DONALDSON K, GOLYASNYA N. Cytogenetic and pathogenic effects of long and short amosite asbestos. *J Pathol*. 1995**, 177** : 303-307.

DONALDSON K, LI XY, DOGRA S, MILLER BG, BROWN GM. Asbestos-stimulated tumor necrosis factor release from alveolar macrophages depends on fibre length and opsonization. *J Pathol*. 1992**, 168** : 243-248.

DONG HY, BUARD A, RENIER A, LEVY F, SAINT-ETIENNE L, JAURAND MC. Role of oxygen derivatives in the cytotoxicity and DNA damage produced by asbestos on rat pleural mesothelial cells *in vivo*. *Carcinogenesis*. 1994**, 15** : 1251-1255.

DONG HY, BUARD A, LEVY F, RENIER A, LAVAL F, JAURAND MC. Synthesis of poly(ADP-ribose) in asbestos treated rat pleural mesothelial cells in culture. *Mutation Res*. 1995**, 331** : 197-204.

DOPP E, SAEDLER J, STOPPER H, WEISS DG, SCHIFFMANN D. Mitotic disturbances and micronucleus induction in syrian hamster embryo fibroblast cells caused by asbestos fibers. *Environ Health Perspect*. 1995**, 103** : 268-271.

EVERITT JI. Mechanisms of fiber-induced diseases : implications for the safety evaluation of synthetic vitreous fibers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1994**, 20** : S68-S75.

FAUX SP, HOWDEN PJ, LEVY LS. Iron-dependent formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in isolated DNA and mutagenicity in Salmonella typhimurium TA102 induced by crocidolite. *Carcinogenesis*. 1994**, 15** : 1749-1751.

FERON VJ, SCHERRENBERG PM, IMMEL HR, SPIT BJ. Pulmonary response of hamsters to fibrous glass : chronic effects of repeated intratracheal instillation with or without benzoapyrene. *Carcinogenesis*. 1985**, 6** : 1495-1499.

FLOYD RA. The role of 8-hydroxyguanine in carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 1990**, 11** : 1447-1450.

GARCIA JGN, GRAY LD, DODSON RF, CALLAHAN KS. Asbestos-induced endothelial cell activation and injury. *Am Rev Respir Dis*. 1988**, 138** : 958-964.

GELZLEICHTER TR, BERMUDEZ E, MANGUM JB, WONG BA, EVERITT JI, MOSS OR. Pulmonary and pleural responses in fischer 344 rats following short-term inhalation of a synthetic vitreous fiber.1. Quantitation of lung and pleural fiber burdens. *Fundam Appl Toxicol*. 1996**, 30** : 31-38.

GERMAIN D. Minéraux accessoires des asbestes-standards de l'Union Internationale Contre le Cancer. *Thèse de l'Université Libre de Bruxelles*. 1974**,** Faculté des Sciences(Service de Minéralogie - Pétrologie).

GHIO AJ, ZHANG J, PIANTADOSI CA. Generation of hydroxyl radical by crocidolite asbestos is proportional to surface Fe^{3+}. *Arch Biochem Biophys*. 1992**, 298** : 646-650.

GOODGLICK LA, KANE AB. Cytotoxicity of long and short crocidolite asbestos fibers in vitro and in vivo. *Cancer Res*. 1990**, 50** : 5153-5163.

GOODGLICK LA, PIETRAS LA, KANE AB. Evaluation of the causal relationship between crocidolite asbestos-induced lipid peroxidation and toxicity to macrophages. *Am Rev Respir Dis*. 1989**, 139** : 1265-1273.

GULUMIAN M, VAN WYK JA. Hydroxyl radical production in the presence of fibres by a Fenton-type reaction. *Chem-Biol Interact*. 1987**, 62** : 89-97.

HAGEMEIJER A, VERSNEL MA, VAN DRUNEN E, MORET M, BOUTS MJ, VAN DER KWAST TH, HOOGSTEDEN HC. Cytogenetic analysis of malignant mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1990**, 47** : 1-28.

HANSEN K, MOSSMAN BT. Generation of superoxide (O_2) from alveolar macrophages exposed to asbestiform and nonfibrous particles. *Cancer Res*. 1987**, 47** : 1681-1686.

HART GA, KATHMAN LM, HESTERBERG TW. In vitro cytotoxicity of asbestos and man-made vitreous fibers : Roles of fiber length, diameter and composition. *Carcinogenesis*. 1994**, 15** : 971-977.

HEI TK, HALL EJ, OSMAK RS. Asbestos, radiation and oncogenic transformation. *Br J Cancer*. 1984**, 50** : 717-720.

HEI TK, HE ZY, SUZUKI K. Effects of antioxidants on fiber mutagenesis. *Carcinogenesis*. 1995**, 16** : 1573-1578.

HEI TK, PIAO CQ, HE ZY, VANNAIS D, WALDREN CA. Chrysotile fiber is a strong mutagen in mammalian cells. *Cancer Res*. 1992**, 52** : 6305-6309.

HESTERBERG TW, BARRETT JC. Dependence of asbestos- and mineral dust-induced transformation of mammalian cells in culture on fiber dimension. *Cancer Res*. 1984**, 44** : 2170-2180.

HESTERBERG TW, BARRETT JC. Induction by asbestos fibers of anaphase abnormalities : mechanism for aneuploidy induction and possibly carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 1985**, 6** : 473-475.

HESTERBERG TW, MAST R, MCCONNELL EE, CHEVALIER J, BERNSTEIN DM, BUNN WB, ANDERSON R. Chronic inhalation toxicity of refractory ceramic fibers in syrian hamsters. *In* : *Mechanisms in Fiber carcinogenesis*, RC Brown, JA Hoskins and NF Johnson (Eds). 1991, 53538 (Nato ASI series, Series A, Life Sciences, 233)

HESTERBERG TW, MILLER WC, McCONNELL EE, CHEVALIER J, HADLEY JG, BERNSTEIN DM, THEVENAZ P, ANDERSON R. Chronic inhalation toxicity of size-separated glass fibers in Fischer-344 rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1993**, 20** : 464-476. ISSN : 0272-0590.

HESTERBERG TW, RIRIE DG, BARRETT JC, NETTESHEIM P. Mechanisms of cytotoxicity of asbestos fibres in rat tracheal epithelial cells in culture. *Toxicol In Vitro*. 1987**, 1** : 59-65.

HILL IM, BESWICK PH, DONALDSON K. Differential release of superoxide anions by macrophages treated with long and short fibre amosite asbestos is a consequence of differential affinity for opsonin. *Occup Environ Med*. 1995**, 52** : 92-96.

HIRVONEN A, PELIN K, TAMMILEHTO L, KARJALAINEN A, MATTSON K, LINNAINMAA K. Inherited GSTM1 and NAT2 defects as concurrent risk modifiers in asbestos-related human malignant mesothelioma. *Cancer Res*. 1995**, 55** : 2981-2983.

HOLMES A, MORGAN A. Clearance of anthophyllitte fibers from the rat lung and the formation of asbestos bodies. *Environ Res*. 1980**, 22** : 13-21.

HUANG SL. Amosite, chrysotile and crocidolite asbestos are mutagenic in chinese hamster lung cells. *Mutat Res*. 1979**, 68** : 265-274.

HUANG SL, SAGGIORO D, MICHELMANN H, MALLING HV. Genetic effects of crocidolite asbestos in Chinese hamster lung cells. *Mutat Res*. 1978**, 57** : 225-232.

IMLAY JA, LINN S. DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science*. 1988**, 240** : 1302-1309.

International Agency for Research on Cancer. Evaluation of Carcinogenic risk of chemicals to man. *IARC monographs*. 1977**, 14**.

ISHIZAKI T, YANO E, URANO N, EVANS PH. Crocidolite-induced reactive oxygen metabolites generation from human polymorphonuclear leukocytes. *Environ Res*. 1994**, 66** : 208-216.

JANSSEN YMW, HEINTZ NH, MARSH J P, BORM PJA, MOSSMAN BT. Induction of c-*fos* and c-*jun* proto-oncogenes in target cells of the lung and pleura by carcinogenic fibers. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994**, 11** : 522-530.

JAURAND MC. Mechanisms of fibre genotoxicity. *In* : *Mechanisms in Fibre Carcinogenesis, NATO Advanced Workshop*. R.C. Brown, J. A. Hoskins and N.F Johnson (Eds), 1991, Plenum Press, New York and London, pp287-307. (NATO ASI Series, Series A. Life Sciences, v. Vol. 223).

JAURAND MC. Observations on the carcinogenicity of asbestos fibers. *N Y Acad Sci*., **643** : 258-270.

JAURAND MC, BASTIE-SIGEAC I, BIGNON J, STOEBNER P. Effect of chrysotile and crocidolite on the morphology and growth of rat pleural mesothelial cells. *Environ Res*. 1983**, 30** : 255-269.

JAURAND MC, FLEURY J, MONCHAUX G, NEBUT M, BIGNON J. Pleural carcinogenic potency of mineral fibers (Asbestos, attapulgite) and their cytotoxicity on cultured cells. *J Natl Cancer Inst*. 1987**, 79** : 797-804.

JAURAND MC, KHEUANG L, MAGNE L, BIGNON J. Chromosomal changes induced by chrysotile fibres or benzo(3-4)pyrene in rat pleural mesothelial cells. *Mutat Res*. 1986**, 169** : 141-148.

KAMP DW, DUNNE M, WEITZMAN SA, DUNN MM. The interaction of asbestos and neutrophils injures cultured human pulmonary epithelial cells : role of hydrogen peroxide. *J Lab Clin Med*. 1989**, 114** : 604-612.

KAMP DW, GRACEFFA P, PRYOR WA, WEITZMAN SA. The role of free radicals in asbestos-induced diseases. *Free Rad Biol Med*. 1992**, 12** : 293-315.

KASAI H, NISHIMURA S. DNA damage induced by asbestos in the presence of hydrogen peroxide. *Gann*. 1984, **75** : 841-844

KELSEY KT, YANO E, LIBER HL, LITTLE JB. The in vitro genetic effects of fibrous erionite and crocidolite asbestos. *Br J Cancer*. 1986**, 54** : 107-114.

KENNE K, LJUNGQUIST S, RINGERTZ NR. Effects of asbestos fibers on cell division, cell survival, and formation of thioguanine-resistant mutants in Chinese hamster ovary cells. *Environ Res*. 1986**, 39** : 448-464.

KIMIZUKA G, WANG NS, HAYASHI Y. Physical and microchemical alterations of chrysotile and amosite asbestos in the hamster lung. *J Toxicol Environ Health*. 1987**, 21** : 251-261.

KINNULA VL, AALTO K, RAIVO KO, WALLES S, LINNAINMAA K. Cytotoxicity of oxidants and asbestos fibers in cultured human mesothelial cells. *Free Rad Biol Med*. 1994**, 16** : 169-176.

KODAMA Y, BOREIKO CJ, MANESS SC, HESTERBERG TW. Cytotoxic and cytogenetic effects of asbestos on human bronchial epithelial cells in culture. *Carcinogenesis*. 1993**, 14** : 691-697.

KRATZKE RA, OTTERSON GA, LINCOLN CE, EWING S, OIE H, GERADTS J, KAYE FJ. Immunohistochemical analysis of the p16(INK4) cyclin-dependent kinase inhibitor in malignant mesothelioma. *J Natl Cancer Inst*. 1995**, 87** : 1870-1875.

LANGERAK AW, WILLIAMSON KA, MIYAGAWA K, HAGEMEIJER A, VERSNEL MA, HASTIE ND. Expression of the Wilms' tumor gene WT1 in human malignant mesothelioma cell lines and relationship to platelet-derived growth factor a and insulin-like growth factor 2 expression. *Genes Chromosomes Cancer*. 1995**, 12** : 87-96.

LAVAPPA KS, FU MM, EPSTEIN SS. Cytogenetic studies on chrysotile asbestos. *Environ Res*. 1975**, 10** : 165-173.

LE BOUFFANT L, DANIEL H, HENIN JP, MARTIN JC, NORMAND C, TICHOUX G, TROLARD F. Experimental study on long-term effects of inhaled MMMF on the lungs of rats. *Ann Occup Hyg*. 1987**, 31**(4B) : 765-790.

LE BOUFFANT L, HENIN JP, MARTIN JC, NORMAND C, TICHOUX G, TROLARD F. Distribution of inhaled MMMF in the rat lung - long-term effects. *Effects of Man-made Mineral Fibres*. : World Health Organization, 1984**, 2** : 143-167.

LEANDERSON P, SÖDERKVIST P, TAGESSON C, AXELSON O. Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine by asbestos and man made mineral fibers. *Br J Ind Med*. 1988**, 45** : 309-311.

LECHNER JF, TOKIWA T, LAVECK M, BENEDICT WF, BANKS-SCHLEGEL S, YEAGER H, BARNERJEE A, HARRIS CC. Asbestos-associated chromosomal changes in human mesothelial cells. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 1985**, 82** : 3884-3888.

LEE KP, BARRASCE GRIFFITH FD, WARITZ RS, LAPIN CA. Comparative pulmonary responses to inhaled inorganic fibers with asbestos and fiberglass. *Environ Res*. 1981**, 24** : 167-191.

LIBBUS BL, CRAIGHEAD JE. Chromosomal translocations with specific breakpoints in asbestos-induced rat mesotheliomas. *Cancer Res*. 1988**, 48** : 6455-6461.

LIBBUS BL, ILLENYE SA, CRAIGHEAD JE. Induction of DNA strand breaks in cultured rat embryo cells by crocidolite asbestos as assessed by nick translation. *Cancer Res*. 1989**, 49** : 5713-5718.

LU J, KEANE MJ, ONG T, WALLACE WE. In vitro genotoxicity studies of chrysotile asbestos fibers dispersed in simulated pulmonary surfactant. *Mutat Res*. 1994**, 320** : 253-259.

LU YP, LASNE C, LOWY R, CHOUROULINKOV I. Use of the orthogonal design method to study the synergistic effects of asbestos fibres and 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA° in the BALB/3T3 cell transformation system. *Mutagenesis*. 1988**, 3** : 355-362.

MAHMOOD N, KHAN SG, ATHAR M, RAHMAN Q. Differential role of hydrogen peroxide and organic peroxides augmenting asbestos-mediated DNA Damage - Implications for asbestos induced carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Comm*. 1994**, 200** : 687-694.

MAPLES KR, JOHNSON NF. Fiber-induced hydroxyl radical formation - Correlation with mesothelioma induction in rats and humans. *Carcinogenesis*. 1992**, 13** : 2035-2039.

MARSH JP, MOSSMAN BT. Role of asbestos and active oxygen species in activation and expression of ornithine decarboxylase in Hamster tracheal epithelial cells. *Cancer Res*. 1991**, 51** : 167-173.

MAST RW, McCONNELL EE, HESTERBERG TW, CHEVALIER J, KOTIN P, THEVENAZ P, BERNSTEIN, GLASS LR, MILLER W, ANDERSON R. Multiple-dose

chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fisher 344 rats. *Inhalation Toxicol.* 1995**, 7** : 469-502.

MCCONNELL EE, KAMSTRUP O, MUSSELMAN R, HESTERBERG TW, CHEVALIER J, MIILLER WC, THEVENAZ P. Chronic inhalation study of size-separated rock and slag wool insulation fibers in Fischer 344/N rats. *Inhal Toxicol.* 1994**, 6** : 571-614.

METCALF RA, WELSH JA, BENNETT WP, SEDDON MB, LEHMAN TA, PELIN K, LINNAINMAA K, TAMMILEHTO L, MATTSON K, GERWIN BI, HARRIS CC : p53 and Kirsten-ras mutations in human mesothelioma cell lines. *Cancer Res.* 1992**, 52** : 2610-2615.

MIKALSEN SO, RIVEDAL E, SANNER T. Morphological transformation of Syrian hamster embryo cells induced by mineral fibres and the alleged enhancement of benzo*a*pyrene. *Carcinogenesis.* 1988**, 9** : 891-899.

MOHR U, POTT F, VONNAHME EJ. Morphological aspects of mesotheliomas after intratracheal instillations of fibrous dusts in Syrian golden hamsters. *Exp Path.* 1984**, 26** : 179-183.

MONCHAUX G, BIGNON J, JAURAND MC, LAFUMA J, SEBASTIEN P, MASSE R, HIRSCH A, GONI J. Mesotheliomas in rats following inoculation with acid-leached chrysotile asbestos and other mineral fibres. *Carcinogenesis.* 1981**, 2** : 229-236.

MORGAN A. *In vivo* evaluation of chemical biopersistence of man-made mineral fibers. *Environ Health Perspec.* 1994**, 102**(Suppl 5) : 127-131.

MORGAN I, EVANS JC, EVANS RJ, HOUNAM RF, HOLMES A, DOYLE SG. Studies on the deposition of inhaled fibrous material in the respiratory tract of the rat and its subsequent clearance using radioactive tracer techniques. II. Deposition of the UICC standard reference samples of asbestos. *Environ Res.* 1975**, 10** : 196-207.

MOSSMAN BT, CRAIGHEAD JE. Mechanisms of asbestos carcinogenesis. *Environ Res.* 1981**, 25** : 269-280.

MOSSMAN BT, LIGHT W, WEI E. Asbestos : mechanisms of toxicity and carcinogenicity in the respiratory tract. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1983**, 23** : 595-615.

MOSSMAN BT, MARSH JP, SHATOS MA. Alteration of superoxide dismutase activity in tracheal epithelial cells by asbestos and inhibition of cytotoxicity by antioxidants. *Lab Invest.* 1986**, 54** : 204-212.

MOYER VD, CISTULLI CA, VASLET CA, KANE AB. Oxygen radicals and asbestos carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 1994**, 102**(Suppl. 10) : 131-136.

MUHLE H, BELLMANN B, POTT F. Comparative investigations of the biodurability of mineral fibers in the rat lung. *Environ Health Perspect.* 1994**, 102**(Suppl 5) : 163-138.

MUHLE H, POTT F, BELLMANN B, TAKENAKA S, ZIEM U. Inhalation and injection experiments in rats to test the carcinogenicity of MMMF. *Ann Occup Hyg.* 1987**, 31**(4B) : 755-764.

NISHIZUKA Y. The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. *Nature*. 1984**, 308** : 693-698.

OBERDÖRSTER G, FERIN J, LEHNETR BE. Correlation between particle size, *in vivo* particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect*. 1994**, 102**(Suppl 5) : 173-179.

OBERDÖRSTER G, MORROW PE, SPURNY K. Size dependent lymphatic short term clearance of amosite fibers in the lung. *Ann Occup Hyg*. 1988**, 32**(Suppl 1) : 149-156.

OEHLERT G W. A reanalysis of the Stanton *et al.* pleural sarcoma data. *Environ Res*. 1991**, 54** : 194-205.

OKAMOTO A, DEMETRICK DJ, SPILLARE EA, HAGIWARA K, HUSSAIN SP, BENNETT WP, FORRESTER K, GERWIN B, SERRANO M, BEACH DH, HARRIS CC. Mutations and altered expression of $p16^{INK4}$ in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994**, 91** : 11045-11049.

OLOFSSON K, MARK J. Specificity of asbestos-induced chromosomal aberrations in short-term cultures human mesothelial cells. *Cancer Genet Cytogenet*. 1989**, 41** : 33-39.

OSHIMURA M, HESTERBERG TM, TSUTSUI T, BARRETT JC. Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian embryo cells in culture. *Cancer Res*. 1984**, 44** : 5017-5022.

PALEKAR LD, EYRE JF, MOST BM, COFFIN DL. Metaphase and anaphase analysis of V79 cells exposed to erionite, UICC chrysotile and UICC crocidolite. *Carcinogenesis*. 1987**, 8** : 553-560.

PARK S, SCHALLING M, BERNARD A, MAHESWARAN S, SHIPLEY GC, ROBERTS D, FLETCHER J, SHIPMAN R, RHEINWALD J, DEMETRI G, GRIFFIN J, MINDEN M, HOUSMAN DE, HABER DA. The Wilms tumour gene WT1 is expressed in murine mesoderm-derived tissues and mutated in a human mesothelioma. *Nature Genetics*. 1993**, 4** : 415-420.

PATEROUR MJ, BIGNON J, JAURAND MC. *In vitro* transformation of rat pleural mesothelial cells by chrysotile and/or benzoapyrene. *Carcinogenesis*. 1985**, 6** : 523-529.

PELIN K, HIRVONEN A, TAAVITSAINEN M, LINANAINMAA K. Cytogenetic response to asbestos fibers in cultured human primary mesothelial cells from 10 different donors. *Mutat Res*. **334** : 225-233.

PELIN K, HUSGAFVELPURSIAINEN K, VALLAS M, VANHALA E, LINNAINMAA K. Cytotoxicity and anaphase aberrations induced by mineral fibres in cultured human mesothelial cells. *Toxicol in Vitro*. 1992**, 6** : 445-450.

PELIN K, KIVIPENSAS P, LINNAINMAA K. Effects of asbestos and man-made vitreous fibers on cell division in cultured human mesothelial cells in comparison to rodent cells. *Environ Mol Mut*., **25** : 118-125.

PERDERISET M, MARSH JP, MOSSMAN BT. Activation of protein kinase-C by crocidolite asbestos in hamster tracheal epithelial cells. *Carcinogenesis*. 1991**, 12** : 1499-1502.

PEZERAT H. The surface activity of mineral dusts and the process of oxidative stress. *In Mechanisms in Fibre Carcinogenesis*.,. R.C. Brown, J. A. Hoskins and N.F Johnson (Eds), Plenum Press, New York and London, pp387-395. (NATO ASI Series, Series A. Life Sciences, v. Vol. 223).

POTT F, ROLLER M, KAMINO K, BELLMANN B. Significance of durability of mineral fibers for their toxicity and carcinogenic potency in the abdominal cavity of rats in comparison with the low sensitivity of inhalation studies. *Environ Health Perspect*. 1994**, 102**(Suppl 5) : 145-150.

PRICE-JONES MJ, GUBBINGS G, CHAMBERLAIN M. The genetic effects of crocidolite asbestos, comparison of chromosome abnormalities and sister chromatid changes. *Mutat Res*. 1980**, 79** : 331-336.

REISS B, SOLOMON S, TONG C, LEVENSTEIN M, ROSENBERG SH, WILLIAMS GM. Absence of mutagenic activity of three forms of asbestos in liver epithelial cells. *Environ Res.* 1982**, 27** : 389-397.

RENIER A, LEVY F, PILLIERE F, JAURAND MC. Uncheduled DNA synthesis in rat pleural mesothelial cells treated with mineral fibres or benzoapyrene. *Mutat Res*. 1990**, 241** : 361-367.

RIEDER CL, SLUDER G, BRINKLEY BR. Some possible routes for asbestos-induced aneuploidy during mitosis in vertebrate cells. *In* :*Cellular and Molecular Aspects of Fiber Carcinogenesis.* C.C. Harris, J. F. Lechner, B.R. Brinkley (Eds). Cold Spring Harbor Laboratory press, 1991 : pp 1-26. (J. Inglis, J. A. Witkowski : Current Communications in Cell and Molecular Biology, v. 2).

ROGGLI VL, BRODY AR. Changes in numbers and dimensions of chrysotile asbestos fibers in lungs of rats following short-term exposure. *Exptl Lung Res*. 1984**, 7** : 133-147.

ROGGLI VL, GEORGE MH, BRODY AR. Clearance and dimensional changes of crocidolite asbestos fibers isolated from lungs of rats following short-term exposure. *Environ Res*. 1987**, 42** : 94-105.

SAINT-ETIENNE L, ENDO CAPRON S, JAURAND MC. *In vitro* neoplastic transformation of rat pleural mesothelial cells. *Eur Respir Rev*. 1993**, 3 :** 141-144.

SARASIN A. Les gènes humains de la réparation de l'ADN. *Médecine/Sciences*. 1994**, 10** : 43-54.

SCHAPIRA RM, GHIO AJ, EFFROS RM, MORRISEY J, DAWSON CA, HACKER AD. Hydroxyl radicals are formed in the rat lung after asbestos instillation *in vivo*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994**, 10** : 573-579.

SEBASTIEN P, JANSON X, GAUDICHET A, HIRSCH A, BIGNON J. Asbestos retention in human respiratory tissues : comparative measurements in lung parenchyma and in patients pleura. J.C. Wagner (Ed) 1980, *Biological Effects of Mineral fibers* - IARC Scientific Publications : 237-246.

SEBASTIEN P, JANSON X, BONNAUD G, RIBA G, MASSE R, BIGNON J. Translocation of asbestos fibers through respiratory tract and gastrointestinal tract according to fiber type and size. *In* : *Dusts and Disease.* Lemen, Dement (Eds) Pathotox Publish Inc, 1979 : pp65-85.

SEKIDO Y, PASS HI, BADER S, MEW DJY, CHRISTMAS MF, GAZDAR AF. Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer Res.* 1995**, 55** : 1227-1231.

SHATOS MA, DOHERTY JM, MARSH JP, MOSSMAN BT. Prevention of asbestos-induced cell death in rat lung fibroblasts and alveolar macrophages by scavengers of active oxygen species. *Environ Res.* 1987**, 44** : 103-116.

SHIMIZU E, COXON A, OTTERSON GA, STEINBERG SM, KRATZKE RA, KIM YW, FEDORKO J, OIE H, JOHNSON BE, MULSHINE JL, MINNA JD, GAZDAR AF, KAYE FJ. RB protein status and clinical correlation from 171 cell lines representing lung cancer, extrapulmonary small cell carcinoma, and mesothelioma. *Oncogene*. 1994**, 9** : 2441-2448.

SHUBIK P. Progression and promotion. *J Natl Cancer Inst*. 1984**, 73** : 1005-1011.

SINCOCK AM, DELHANTY JDA, CASEY GA. Comparison of the cytogenetic response to asbestos and glass fibre in Chinese hamster and human cell lines - Demonstration of growth inhibition in primary human fibroblasts. *Mutat Res.* 1982**, 101** : 257-268.

SINCOCK A. Seabright, M. Induction of chromosome changes in Chinese hamster cells by exposure to asbestos fibres. *Nature*. 1975**, 257** : 56-58.

SMITH DM, ORTIZ LW, ARCHULETA RF, JOHNSON NF. Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres. *Ann Occup Hyg*. 1987**, 31**(4B) : 731-754.

SOLOMON E, BORROW J, GOSSARD AD. Chromosome aberrations and cancer. *Science*. 1991**, 254** : 1153-1160.

STANTON F, LAYARD M, TEGERIS A, MILLER E, MAY M, KENT E. Tumorigenicity of fibrous glass : Pleural response in the rat in relation to fiber dimension. *J Natl Cancer Inst*. 1977**, 58** : 587-603.

STANTON MF, LAYARD M, TEGERIS A, MILLER E, MAY M, MORGAN E, SMITH A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst.* 1981**, 67** : 965-975.

TAKEUCHI T, MORIMOTO K. Crocidolite asbestos increased 8-Hydroxydeoxyguanosine levels in cellular DNA of a human promyelocytic leukemia cell line, Hl60. *Carcinogenesis*. 1994**, 15** : 635-639.

TIAINEN M, TAMMILEHTO L, RAUTONEN J, TUOMI T, MATTSON K, KNUUTILA S. Chromosomal abnormalities and their correlations with asbestos exposure and survival in patients with mesothelioma. *Br J Cancer*. 1989**, 60** : 618-626.

TIMBRELL V. Characteristics of the International Union Against Cancer standard reference samples of asbestos. *Proc Intl Conference, Johannesburg, 1969*. 1970, H.A. Shapiro (Ed) Cape and Transvaal Printers :pp 28-36.

TOPPING DC, NETTEISHEIM P. Two-stage carcinogenesis studies with asbestos in Fischer 344 rats. *J Natl Cancer Inst*. 1980**, 65** : 627-630.

TURVER CJ, BROWN RC. The role of catalytic iron in asbestos induced lipid peroxidation and DNA strand breakage in C3H10T1/2 cells. *Br J Cancer*. 1987**, 56** : 133-136.

VALERIO F, DE FERRARI M, OTTAGGIO L, REPETTO E, SANTI L. Chromosomal aberrations induced by chrysotile and crocidolite in human lymphocytes in vitro. *Mutat Res*. 1983**, 122** : 397-402.

VALLYATHAN V, MEGA J F, SHI XL, DALAL NS. Enhanced generation of free radicals from phagocytes induced by mineral dusts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992**, 6** : 404-413.

VIALLAT JR, RAYBAUD F, PASSAREL M, BOUTIN C. Pleural migration of chrysotile fibers after intratracheal injection in rats. *Arch Environ Health*. 1986**, 41** : 282-286.

VOYTEK P, ANVER M, THORSLUND T, CONLEY J, ANDERSON E. Mechanisms of asbestos carcinogenesis. *J Am Coll Toxicol*. 1990**, 9** : 541-550.

VUILLAUME M. Reduced oxygen species, mutation, induction and cancer initiation. *Mutat Res*. 1987, **186** : 43-72.

WAGNER C, BERRY G, SKIDMORE JW, TIMBRELL V. The effects of the inhalation of asbestos in rats. *Br J Cancer*. 1974, **29** : 252-269.

WAGNER JC, BERRY G, TIMBRELL V. Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br J Cancer*. 1973**, 28** : 173-185.

WALKER C, EVERITT J, BARRETT JC. Possible cellular and molecular mechanisms for asbestos carcinogenicity. *Am J Ind Med*. 1992**, 21** : 253-273.

WANG NS, JAURAND MC, MAGNE L, KHEUANG L, PINCHON MC, BIGNON J. The interactions between asbestos fibers and metaphase chromosomes of rat pleural mesothelial cells in culture. A scanning and transmission electron microscopic study. *Am J Pathol*. 1987**, 126** : 343-349.

WARHEIT DB, HARTSKY MA, MCHUGH TA, KELLAR KA. Biopersistence of inhaled organic and inorganic fibers in the lungs of rats. *Environ Health Perspect*. 1994**, 102**(Suppl 5) : 151-157.

WARREN S, BROWN CE, CHUTE RN, FEDERMAN M. Mesothelioma relative to asbestos, radiation and methylcholanthrene. *Arch Pathol Lab Med*. 1981**, 105** : 305-312.

WEITZMAN SA, GRACEFFA P. Asbestos catalyzes hydroxyl and superoxyde radical generation from hydrogen peroxide. *Arch Biochem Biophys.* 1984**, 228** : 373-376.

XIAO S, LI DZ, VIJG J, SUGARBAKER DJ, CORSON JM, FLETCHER JA. Codeletion of p15 and p16 in primary malignant mesothelioma. *Oncogene*. 1995**, 11** : 511-515.

YEGLES M, JANSON X, DONG HY, RENIER A, JAURAND MC. Role of fibre characteristics on cytotoxicity and induction of anaphase/telophase aberrations in rat pleural mesothelial cells *in vitro*. Correlations with *in vivo* animal findings. *Carcinogenesis.* 1995**, 16** : 2751-2758.

YEGLES M, SAINT-ETIENNE L, RENIER A, JANSON X, JAURAND MC. Induction of metaphase and anaphase/telophase abnormalities by asbestos fibers in rat pleural mesothelial cells *in vitro*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993**, 9** : 186-191.

ZALMA R, BONNEAU L, JAURAND MC, GUIGNARD J, PEZERAT H. Formation of oxy-radicals by oxygen reduction arising from the surface activity of asbestos. *Can J Chem.* 1987**, 65** : 2338-2341.

7 LES RISQUES ASSOCIÉS AUX PRINCIPALES CIRCONSTANCES D'EXPOSITION À L'AMIANTE

1. Expositions professionnelles

2. Expositions para-professionnelles et domestiques

3. Exposition environnementale « naturelle » d'origine géologique

3.1. Turquie
3.2. Grèce
3.3. Chypre
3.4. Corse
3.5. Nouvelle-Calédonie
3.6. Synthèse des études épidémiologiques concernant les expositions environnementales d'origine naturelle (géologique)

4. Expositions environnementales d'origine industrielle

4.1. Considérations méthodologiques
4.2. Principales données épidémiologiques
4.3. Synthèse des études épidémiologiques concernant les expositions environnementales d'origine industrielle

5. Expositions dans les bâtiments contenant de l'amiante et dans l'environnement urbain

5.1. Considérations méthodologiques
5.2. Principales données épidémiologiques
5.3. Synthèse des études épidémiologiques concernant les expositions environnementales passives intra-murales et urbaines

Références bibliographiques

7 Les risques associés aux principales circonstances d'exposition à l'amianteLes risques associés aux principales circonstances d'exposition à l'amiante

Les risques pour la santé sont clairement établis dans des conditions d'exposition professionnelle à l'amiante. Ils concernent la pathologie pleurale et pulmonaire non cancéreuse (Chapitre 13), le risque de cancer du poumon et de mésothéliome de la plèvre et du péritoine (Chapitre 9). Le risque pour divers autres cancers est plus controversé (Chapitres 14 et 15). De nombreuses études épidémiologiques ont établi ces risques dans des cohortes travaillant dans l'industrie de la production et de l'utilisation de l'amiante (Chapitre 9) ; des études plus récentes ont également montré qu'il était également présent pour des activités professionnelles impliquant des tâches d'intervention sur des matériaux contenant de l'amiante comme on le verra plus loin dans ce chapitre. Cependant, les études épidémiologiques mettant en évidence un risque pour la santé concernaient des populations dont les expositions peuvent être considérées comme élevées (Chapitre 9), qu'elles soient continues ou intermittentes.

La question qui est aujourd'hui posée est celle d'un risque associé à des niveaux d'exposition *a priori* plus faibles, tels qu'on peut les rencontrer dans les circonstances d'exposition non-professionnelles décrites plus haut (Chapitre 5). Les données épidémiologiques disponibles pour répondre à cette question sont moins nombreuses et reposent sur des études dont la méthodologie est moins affirmée. On peut grouper ces données en deux catégories, qui seront présentées successivement : les données « directes », observées à l'échelle individuelle sur des sujets exposés dans diverses circonstances, et qui sont analysées dans ce Chapitre ; les données « indirectes » qui ne concernent pas des sujets observés individuellement, mais sont des données agrégées à l'échelle d'une région ou d'un pays, qui sont traitées dans le Chapitre 8.

Les études analysées dans ce chapitre ont essentiellement concerné le risque de mésothéliome de la plèvre, ainsi que dans une moindre mesure le risque de cancer du poumon et les effets non-cancéreux. On examinera successivement les données épidémiologiques correspondant aux principales circonstances d'exposition telles qu'elles ont été définies au chapitre 5 : expositions professionnelles, para-professionnelles et domestiques, environnementales d'origine géologique et industrielles, dans les bâtiments et l'environnement urbain.

1. Expositions professionnelles

Tous les arguments convergent pour attribuer aux expositions professionnelles l'étiologie de la très grande majorité des cas de mésothéliome dans les pays industrialisés. Ces arguments proviennent de très nombreux travaux, mettant à contribution tous les types d'étude et toutes les méthodes épidémiologiques : études de cas, études de cohorte et cas-témoins, études « écologiques », analyse de tendance évolutives. Ces innombrables travaux ont été menés dans des pays différents et ont concernés des populations et des groupes professionnels extrêmement diversifiés. Ils ont porté aussi bien sur l'étude de la mortalité que sur celle de l'incidence du mésothéliome. Ils permettent de considérér que, à l'instar du cancer du poumon, tous les types de fibres d'amiante, y compris le chrysotile, sont susceptibles d'induire des mésothéliomes (voir chapitres 9 et 10).

Une importante évolution des professions concernées s'est produite depuis quelques décennies, la majorité des mésothéliomes se rencontrant aujourd'hui, dans les pays industrialisés, dans des métiers très variés. Pour illustrer cette évolution, on peut rappeler que dans les années 60, les principales professions touchées étaient celles de la production et de l'utilisation de l'amiante : travailleurs du secteur de l'isolation, de la production et de la transformation de l'amiante, chauffagistes, travailleurs des chantiers navals (McDonald *et al.*, 1980). par contraste, dans les années 80 et 90, le risque le plus élevé concerne les métiers impliquant des tâches d'intervention sur des matériaux contenant de l'amiante. Les professions les plus touchées sont les tôliers-chaudronniers (catégorie incluant les travailleurs des chantiers navals), et les carrossiers industriels ; on trouve ensuite les plombiers, les charpentiers et les électriciens. A eux seuls, les métiers du bâtiment représentent actuellement le quart de tous les décès par mésothéliome, proportion considérée comme probablement sous-estimée (Peto *et al.*, 1995). Actuellement les expositions à l'amiante se rencontrent dans des professions extrêmement nombreuses (Huncharek, 1992) ; à titre d'exemple, on peut citer parmi les métiers à risque élevé de mésothéliome, des professions aussi diverses que les soudeurs, les dockers, les techniciens de laboratoire, les peintres et décorateurs, les bijoutiers, les ajusteurs, les mécaniciens automobile, les travailleurs des chemins de fer, etc. Les niveaux d'exposition sont vraisemblablement moins élevés que dans le passé, mais ces professions occupent des effectifs importants, ce qui explique le grand nombre de cas de mésothéliome qu'on y rencontre. De plus, ces professions n'étant habituellement pas considérées comme « à risque », elles font moins l'objet de surveillance et de mesures de protection adéquates. Les études épidémiologiques les plus récentes montrent que des mésothéliomes peuvent survenir dans des professions diverses, caractérisées par des expositions intermittentes, pour des niveaux vraisemblablement plus faibles que ce qui était établi à partir des cohortes industrielles plus anciennes. Ainsi, une étude cas-témoins en population générale, réalisée en France, et qui a réuni 405 cas de mésothéliome et 389 témoins entre 1987 et 1993, montre une nette augmentation du risque de mésothéliome dans des professions très variées, à partir de niveaux d'exposition évalués à 5 (f/ml) x année ; cette étude est en cours de publication (Ywatsubo *et al.*, à paraître).

L'évolution concernant les professions touchées par le mésothéliome se comprend si on se rappelle que le temps de latence de cette maladie est en moyenne de 30 à 40 ans. Il a, en effet, tout d'abord fallu produire, manufacturer et mettre en place l'amiante dans des installations et des matériaux divers : ce sont donc les travailleurs concernés par ces activités qui ont été atteints par les premiers mésothéliomes, d'autant que pendant cette période, les niveaux d'exposition étaient très élevés. A l'échelle de l'ensemble de la population, le nombre total de cas attribuables à ces activités est cependant resté restreint, pour cette « première génération » de mésothéliomes, en raison du faible nombre des travailleurs concernés par rapport à la population active. Ultérieurement de nombreuses professions ont été mises en contact avec l'amiante ainsi très largement disséminé. C'est pourquoi, avec un décalage temporel dû à la latence de la maladie, et bien que les niveaux d'exposition de ces professions étaient vraisemblablement moins élevés (et ont, dans l'ensemble, régulièrement diminué du fait des réglementations successives : voir chapitre 1), on a vu, du fait de l'importance des effectifs de ces professions, apparaître une « seconde génération » de mésothéliomes, bien plus nombreux à l'échelle de l'ensemble de la population dans les pays industrialisés. On verra plus loin (chapitre 8) que l'évolution temporelle dans la répartition des professions concernées, se reflète fidèlement dans l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans les pays industrialisés.

De très nombreuses études ont également mis en évidence les risques de cancer du poumon associés à des expositions professionnelles à l'amiante. Là aussi, les études les plus récentes montrent une importante évolution des professions concernées, qui ne sont plus confinées aux métiers de la production et de la transformation de l'amiante, et pour lesquels des risques accrus sont détectés dans des circonstances correspondant à des expositions intermittentes, vraisemblablement plus faibles que celles observées dans les cohortes plus anciennes. Ainsi, une étude cas-témoins en population générale, comparant 839 cas masculins de cancer du poumon et autant de témoins en Allemagne du Nord, met en évidence une augmentation significative du risque (odds ratio ajusté sur le tabac = 1.56, IC 95 % : 1.1-2.3) à partir d'une durée d'exposition cumulée vie entière allant de 2400 à 7100 heures ; cette valeur correspond à un pourcentage de la durée totale du travail, pour une carrière professionnelle de 40 ans, compris entre environ 3.5 % et 10 %, montrant que des expositions non continues, qui ne représentent qu'une faible fraction de la durée effective de travail, peuvent s'accompagner d'un risque accru de cancer du poumon (Ahrens *et al.*, 1996). une étude cas-témoins au sein d'une cohorte de travailleurs de l'entreprise française d'électricité et de gaz, portant sur 310 cas masculins de cancer du poumon survenus entre 1978 et 1989 et 4 témoins par cas, montre une augmentation significative du risque à partir d'un niveau moyen cumulé d'exposition, évalué à partir d'une matrice emplois-expositions, de 8.1 (f/ml) x années (odds ratio ajusté sur la catégorie socio-professionnelle et divers facteurs professionnels = 1.9, IC 95 % : 1.2-3.0), ce qui est nettement inférieur aux niveaux estimés dans les cohortes anciennes (Imbernon *et al.*, 1995).

Il faut cependant considérer que les méthodes d'évaluation des niveaux d'exposition à l'amiante qui ont été utilisées dans ces dernières études sont indirectes, en raison des difficultés de mesurer la teneur en fibres dans l'atmosphère de travail dans le cas des tâches d'intervention qui caractérisent la plupart des métiers actuellement exposés, et du caractère discontinu de ces expositions (voir chapitre 3). De plus, ce n'est que dans les années très récentes que de telles mesures d'exposition ont commencé à être réalisées, alors que les cas de cancer qui se produisent dans les années actuelles correspondent à des expositions remontant à plusieurs décennies. Il n'en reste pas moins que les données récentes indiquent de façon très vraisemblable l'existence d'un effet cancérigène de l'amiante à des niveaux sensiblement inférieurs à ceux qui avaient été observés dans les professions de la production et de la transformation de l'amiante, caractérisés par des expositions continues relativement stables. Il est probable que des effets à des niveaux d'exposition relativement faibles n'avaient pu être mis en évidence en raison de l'effectif restreint des populations exposées dans ces secteurs économiques (par manque de « puissance statistique »).

2. Expositions para-professionnelles et domestiques

Il s’agit d’études qui concernent des cas de mésothéliome chez des sujets ne présentant aucune exposition professionnelle connue. Plusieurs études de type cas-témoins ont montré l’existence de cas de mésothéliome (pleural et/ou péritonéal) attribués à des expositions dont la source était habituellement les vêtements de travail souillés d’une personne exposée professionnellement et ramenés à la maison (Newhouse *et al.*, 1965, Vianna *et al.*, 1978, McDonald *et al.*, 1980). Les niveaux d’exposition à l’amiante évalués dans de telles circonstances peuvent être élevés, comparables à certaines expositions professionnelles (Nicholson, 1983, Langer *et al.*, 1988). Une étude de cohorte concernant les épouses de travailleurs de l’usine d’amiante-ciment de Casale Monferrato en Italie, où environ 10 % de l’amiante utilisé était du crocidolite, a mis en évidence un net excès de cancer pleural ; cet excès était basé sur 6 cas, qui tous concernaient des femmes n’ayant jamais travaillé à l’usine

d'amiante-ciment (Magnani *et al.*, 1993). Nous reviendrons plus loin sur l'analyse des données de Casale Monferrato dans le contexte de la discussion des risques associés à l'exposition environnementale d'origine industrielle. Enfin, plusieurs études de cas menées dans plusieurs pays ont attribué des mésothéliomes à une exposition para-professionnelle dans des circonstances diverses (Lieben *et al.*, 1967, Milne, 1972, Vianna *et al.*, 1980, Bianchi *et al.*, 1982, Bianchi *et al.*, 1987).

Concernant le cancer du poumon, seule l'étude d'Anderson (Anderson, 1983) chez des personnes en contact de travailleurs de l'amiante a mis en évidence un excès de cancer du poumon (SMR = 185 pour la période de 20 ans et plus après la première exposition de ce type) ; cependant cette étude ne donne pas d'indication sur la consommation de tabac des sujets de la cohorte. Elle montre également un excès d'anomalies radiologiques chez ces sujets comparés à un groupe contrôle ; la fréquence de ces anomalies est liée à la durée de l'exposition para-professionnelle.

Synthèse des études épidémiologiques concernant les expositions d'origine para-professionnelle ou domestique

L'existence d'un risque accru de mésothéliome parmi les personnes dont l'exposition est d'origine para-professionnelle ou domestique est établi de façon solide. Les études concernant le cancer du poumon et les autres effets sont pratiquement inexistantes, mais donnent une indication concernant la possibilité d'un risque associé aux expositions para-professionnelles pour ces pathologies.

3. Exposition environnementale « naturelle » d'origine géologique

A partir du milieu des années 70, la découverte de foyers « endémiques » de mésothéliome dans certaines zones rurales (en Turquie tout d'abord, puis en Grèce, à Chypre, en Corse et plus récemment en Nouvelle-Calédonie) a apporté des connaissances importantes sur la cancérogénicité de diverses fibres minérales, dans des conditions d'exposition tout à fait différentes de celles rencontrées dans des circonstances professionnelles, notamment en terme d'âge au début de l'exposition, de la permanence et de la durée de celle-ci. C'est pourquoi nous rapportons avec un certain détail les études menées dans ces régions rurales, dont certains résultats sont importants pour la discussion du problème des effets des expositions environnementales passives, d'origine industrielle ou intra-murale et urbaine.

3.1. Turquie

Yazicioglu *et al.* (1978) ont observé une surincidence de plaques pleurales et de mésothéliomes pleuraux (de l'ordre de 12/million/an) au cours d'une étude rétrospective (1968-1976) dans un hôpital de la région de Diyarbakir-Cermik (Sud Est de la Turquie), zone rurale connue pour son utilisation de matériaux naturels à base d'amiante pour enduire les sols et les murs des maisons. Dans une seconde étude, les auteurs ont pu préciser ces résultats (Yazicioglu *et al.*, 1980) en identifiant 17 cas de mésothéliome en 2 ans, de nombre équivalent dans les deux sexes, dans cette zone peuplée d'environ 100 000 habitants.

Des corps asbestosiques identifiés comme de la trémolite fibreuse ont été mis en évidence dans les poumons autopsiés, qui présentaient également un faible pourcentage de fibres de chrysotile. L'analyse minéralogique de l'enduit de blanchiment des maisons retrouve de longues fibres de trémolite de diamètre variable et de même composition chimique que celles

retrouvées dans les poumons ; aucune fibre de chrysotile n'est mise en évidence (Yazicioglu *et al.,* 1980) Tableau 1. Une étude radiologique montre que 6.5 % de la population présente des plaques pleurales, la fréquence augmentant avec l'âge (prévalence supérieure à 70 % chez les sujets âgés de plus de 60 ans).

Simultanément, Baris *et al.* (1978) mettaient en évidence d'autres foyers de mésothéliomes, de plaques pleurales et d'asbestoses pulmonaires dans quelques villages au cœur de l'Anatolie ayant le même mode de vie et la même pratique de badigeonner les murs, le sol ou plafond que dans la région de Diyarbakir. Un foyer similaire de cas de mésothéliomes était ensuite mis en évidence dans le village de Caparkayi (425 habitants) en Anatolie Centrale (Baris *et al.,* 1988a, Baris *et al.,* 1988b) où 4 cas de mésothéliome ont été identifiés chez des femmes jeunes (26, 30, 33 et 40 ans) qui ont toutes vécu dans des maisons en terre recouvertes de badigeon blanc contenant de la trémolite.

Dans ces premières études, aucune donnée n'a été publiée concernant les niveaux de fibres dans l'atmosphère des maisons ou à l'extérieur.

La découverte, à la fin des années 70, d'une véritable épidémie de mésothéliomes pleuraux, dans trois villages de la région de Cappadoce (Sarihidir, Tuzköy et surtout Karain), a créé un engouement scientifique international et mis en évidence un réel problème de santé publique en Turquie. En effet, les 108 cas de mésothéliomes pleuraux recensés de 1970 à 1987 dans le petit village de Karain (604 habitants en 1974) équivalent à une incidence annuelle de plus de 800 cas/100000/an, soit supérieure de plus de 1000 fois à celle observée dans la population générale des pays industrialisés, et ils sont responsables de près de 50 % des décès rapportés dans ce village. A Tuzköy, Baris *et al.* (1978) ont estimé l'incidence annuelle à 220 cas/100000. L'incidence était globalement identique dans les 2 sexes (le ratio hommes/femmes variant entre 1 et 2 selon les séries et les villages). L'âge au diagnostic allait de 26 à 75 ans {moyenne 50 ans} (Baris, 1991). D'autres auteurs (Boman *et al*., 1982, Ozesmi *et al*., 1990) ont par ailleurs suivi une cohorte de près de 100 personnes provenant de Karain et qui ont émigré en Suède à partir des années 60 ; ils ont retrouvé 7 cas de mésothéliome (4 femmes, 3 hommes) dans cette communauté. Le jeune âge des sujets (35 ans en moyenne et s'étendant de 25 à 50 ans) est clairement en faveur du rôle d'une exposition de type environnemental ayant débuté tôt dans l'enfance.

Les analyses métrologiques des prélèvements environnementaux (roches, tuf, stuc blanc, enduits de maison, poussières de route, atmosphère, eau) n'ont retrouvé que peu de fibres d'amiante, en général courtes (trémolite, chrysotile), le plus souvent mises en évidence dans les enduits de badigeon de maison (Baris *et al*., 1979, Baris *et al*., 1987, Rohl *et al*., 1982), mais une grande quantité de fines fibres minérales naturelles de la famille des zéolites, dénommées érionite. En dépit des concentrations relativement peu élevées d'érionite dans les prélèvements atmosphériques extérieurs ou intérieurs (de l'ordre de 0.01 f/ml), mais qui pouvaient s'élever à 1.38 f/ml pendant des opérations de nettoyage (Baris *et al*., 1981), le lien de causalité était rendu très vraisemblable du fait de la mise en évidence, dans les prélèvements biologiques des cas de mésothéliomes (biopsies pulmonaires, expectorations), de nombreuses fibres d'érionite ayant la même capacité que les corps asbestosiques à être recouvertes d'un manchon ferro-protéique (Sébastien *et al*., 1981, Sébastien *et al*., 1984). Un aspect similaire des tissus pulmonaires était également observé chez les émigrés de Karain en Suède (Boman *et al*., 1982).

Au total, l'étude (Selçuk *et al*., 1992) de 135 cas de mésothéliomes Turcs provenant des « villages d'érionite » et des « villages d'amiante » montre un âge moyen du même ordre dans les deux groupes (47 ans) ; le quart des sujets a moins de 40 ans, et les sujets les plus jeunes ont 26 ans. Les hommes et les femmes sont atteints selon une même proportion dans les deux groupes. Les aspects anatomo-cliniques sont similaires chez les sujets exposés aux fibres d'amiante ou aux fibres d'érionite, et ne diffèrent pas des mésothéliomes d'origine professionnelle. On observe par contre la présence de plaques pleurales chez tous les sujets. Finalement, un ratio hommes/femmes proche de 1, et une relative jeunesse des cas diagnostiqués signent une exposition aux fibres minérales ayant débuté tôt dans l'enfance.

3.2. Grèce

Dès 1969, à la suite d'une campagne de dépistage de la tuberculose, était observée une forte prévalence de calcifications pleurales endémiques chez les habitant de trois villages (Metsovo, Milea, Anilio) d'une région montagneuse du Nord Ouest de la Grèce, où aucune exploitation industrielle de l'amiante n'était rapportée. Les villages sont bâtis sur des roches à base de grès qui n'est pas considérée comme une source de fibres minérales.

En 1980, Bazas *et al*. (1985) montrent une extension des calcifications pleurales de près de 5 % par année au cours des 10 années écoulées. L'association de calcifications pleurales extensives, de troubles restrictifs modérés de la fonction respiratoire chez 45 % des villageois (28 % chez les moins de 40 ans, 80 % chez les plus de 70 ans), appelée « Metsovo Lung », a été également observée dans d'autres régions disséminées de la Grèce (Constantopoulos *et al*., 1987a, Constantopoulos *et al*., 1987b, Sichletidis *et al*., 1992). Il est à noter que la prévalence de calcifications pleurales était nettement plus élevée que dans les zones d'endémie en Turquie (15 à 20 % de la population)(Hillerdal, 1983).

L'identification de longues fibres de trémolite de diamètre moyen de 0.20 mm et de rares fibrilles dans les poumons des cas de « Metsovo Lung » et dans la terre prélevée dans le village de Metsovo, faisait rechercher une exposition environnementale (Constantopoulos *et al*., 1985). L'hypothèse était confirmée par la découverte d'une utilisation intensive de la terre dite « luto » comme agent de blanchiment des maisons (Constantopoulos *et al*., 1987b). En effet, avant 1940 tous les habitants extrayaient de la terre provenant d'affleurements à Milea pour préparer un enduit servant de blanchiment des maisons, qui était vendue également à Persovo et Anilio. A la date de l'étude, près de 10 % des villageois utilisaient encore le « luto ».

Langer *et al*. (1987) mettaient en évidence de nombreuses fibres de trémolite de rapport longueur/diamètre élevé (supérieur à 100/1) dans l'enduit à base de « luto », semblables à celles retrouvées dans les poumons des cas de « Metsovo Lung ». Sichletidis *et al*. (1992) en Macédoine, retrouvaient des concentrations de fibres peu élevées dans les prélèvements aériens (de l'ordre de 0.01 à 0.02 f/ml) sur les lieux d'extraction du « luto », dans un village, dans une maison blanchie sept jours auparavant ; un léger frottement du mur blanchi faisait élever les taux de fibres dans l'air à 17.9 f/ml. Constantopoulos *et al*. (1987b) ont mis en évidence une étroite relation entre le niveau d'extension des calcifications pleurales et la durée d'exposition au « luto » suggérant un effet exposition-réponse. Au cours de ces études épidémiologiques, la découverte de plusieurs cas de mésothéliome (sept dans la région de Metsovo (Constantopoulos *et al*., 1987c), deux à Distraton (Constantopoulos *et al*., 1991), cinq à Aridea en Macédoine (Sichletidis *et al*., 1992)) a fait considérer que l'exposition à la trémolite du « luto » n'induisait pas uniquement des lésions bénignes du type « Metsovo

Lung ». A Metsovo, Constantopoulos *et al*. (1987c) ont estimé une incidence annuelle de mésothéliome de 280/million/an pendant la période observée (1981-1985).

3.3. Chypre

Mc Connochie *et al*. (1987, 1989) mettaient en évidence 12 cas de mésothéliomes au cours d'une étude rétrospective, dont cinq étaient attribués à une exposition professionnelle (travailleurs dans une mine de chrysotile) et trois à une exposition para-professionnelle (épouses de travailleurs d'une mine d'amiante). Mais la découverte de fibres de trémolite dans les poumons de deux cas, dont l'un ne présentait aucun rapport avec la mine d'amiante, faisait rechercher et retrouver une contamination naturelle par la trémolite du gisement de chrysotile et de l'environnement géologique des villages, en particulier les enduits de badigeonnage des maisons Tableau 1. L'analyse des fibres dans les poumons de chèvres qui broutaient dans les environs de la mine de chrysotile confirmait la présence de nombreuses fibres fines de trémolite et de chrysotile.

3.4. Corse

Dans le quart Nord Est de la Corse, on trouve de nombreux affleurements d'amiante dont certains étaient exploités dans l'ancienne mine de chrysotile de Canari. Boutin *et al*. (1989), ayant montré une fréquence anormalement élevée de plaques pleurales bilatérales (3.66 %) chez des patients nés dans cette région, ont émis l'hypothèse d'un lien entre cette pathologie pleurale et une exposition environnementale aux fibres d'amiante. Cette hypothèse était confirmée par la réalisation d'une étude métrologique de la pollution atmosphérique dans ces villages, comparés à des villages témoins (Balandraux-Lucchesi *et al*., 1990, Billon-Galland *et al*., 1988). Les niveaux de pollution sont plus élevés dans la zone du Nord Est (39.2 ng/m^3 en moyenne), mais ils sont de plus caractérisés par la prépondérance de fibres de trémolite, aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des maisons.

Une étude rétrospective (Rey *et al*., 1993) des cas de mésothéliomes d'origine Corse hospitalisés à Marseille de 1973 à 1991, retrouvait 14 cas originaires de cette région du Nord Est de la Corse et sans contact professionnel connu avec l'amiante. Le ratio hommes/femmes était de 1.3, l'âge moyen de 69.5 ans (41 à 91 ans), des plaques pleurales calcifiées étaient présentes dans 43 % des cas. Les lieux d'habitation et de naissance étaient situés dans des régions où affleurent des gisements d'amiante. L'étude de la charge pulmonaire en amiante chez cinq patients ayant un mésothéliome révèle la présence de fibres de chrysotile à des taux modérés (1.4 + 0.9 106 f/g tissu sec) alors que la trémolite est retrouvée dans tous les échantillons à des concentrations élevées (17.2 + 17 106 f/g) (Rey *et al*., 1993, Magee *et al*., 1985). Elle était similaire aux fibres mises en évidence dans les prélèvements d'atmosphère. Les auteurs ont évalué l'incidence des mésothéliomes environnementaux à 100 cas/million/an dans cette région.

3.5. Nouvelle-Calédonie

L'identification de 12 cas de mésothéliome pleural en 10 ans (1978-1987) dans ce Territoire d'Outre-Mer peuplé d'environ 160 000 habitants montrait une surincidence nette, par comparaison aux chiffres attendus (Goldberg *et al*., 1991, Goldberg *et al*., 1994). Au total, de 1984 à 1993, 28 cas ont été identifiés, dont 13 hommes et 15 femmes (Luce *et al*., 1994). Dans la seule commune de Houaïlou, l'incidence observée est d'environ 300 fois supérieure à l'incidence attendue. L'absence d'exposition professionnelle chez la quasi-totalité des cas, un

ratio hommes/femmes proche de 1, l'âge moyen peu élevé des cas (6 cas : deux hommes et quatre femmes, avaient un âge inférieur à 50 ans au moment du diagnostic) et leur concentration dans la zone de la chaîne montagneuse centrale du Territoire faisaient rechercher une exposition d'origine environnementale. Celle-ci fut retrouvée dans l'utilisation, pour le blanchiment des cases d'habitation, d'un matériau appelé « pö » dans les langues locales, provenant d'affleurements de roche dans la zone concernée : l'analyse au microscope électronique à transmission analytique montrait que le pö contient des fibres de trémolite et de chrysotile. Quelques mesures faites dans des cases, à l'extérieur de celles-ci et sur les pistes, confirmèrent la présence de fibres de trémolite et de chrysotile dans l'atmosphère, à des niveaux pouvant être parfois très élevés (78000 F/l lors d'une opération de balayage dans une case). Des fibres de trémolite ont également été retrouvées dans des prélèvements biologiques de patients ayant présenté un mésothéliome ou un cancer du poumon Tableau 1 (Luce *et al*., 1994, Goldberg *et al*., 1995).

3.6. Synthèse des études épidémiologiques concernant les expositions environnementales d'origine naturelle (géologique)

Les données qui proviennent des études concernant des populations soumises à des expositions environnementales naturelles apportent des informations utiles à la compréhension des problèmes liés à d'autres formes d'exposition environnementales. On peut en effet considérer que les caractéristiques temporelles des expositions sont très voisines : exposition commençant dès l'enfance, et pouvant durer toute la vie, expositions continues, n'excluant pas de pics ponctuels (voir Tableau 1 du chapitre 3). Il est dès lors intéressant d'examiner en quoi les données concernant les expositions environnementales d'origine naturelle (géologique) permettent de répondre à certaines questions concernant : l'effet d'une exposition précoce, d'une exposition permanente, la susceptibilité selon le sexe, la nature des fibres incriminées.

- Effet d'une exposition précoce : le fait que l'exposition aux fibres d'amiante commence dès la naissance ne semble pas influencer le temps de latence avant la survenue d'un mésothéliome. En effet dans aucune des séries citées, on ne trouve de cas survenus avant l'âge de 25 ans, la plupart des cas se produisant autour de la cinquantaine (dans la série de 135 cas survenue en Turquie, l'âge moyen au diagnostic est de 47 ans). Par contre il n'est pas possible de savoir si la susceptibilité est augmentée du fait d'une exposition précoce : les taux d'incidence sont en effet très élevés, ce qui irait dans le sens d'une susceptibilité augmentée ; mais les données concernant les niveaux d'exposition, même si elles sont fragmentaires, semblent indiquer des concentrations parfois très élevées (sauf pour l'érionite en Turquie, mais il ne s'agit pas d'amiante), et la durée cumulée d'exposition est plus de 4 fois plus élevée dans des circonstances environnementales comparées aux circonstances professionnelles (168 h par semaine/40 h par semaine = 4.2). Au total, il n'est donc pas possible de savoir s'il faut attribuer les incidences très élevées observées à une exposition précoce ou à une exposition cumulée élevée, ou à une combinaison des deux.

- Susceptibilité selon le sexe : dans toutes les études citées, on observe un ratio hommes/femmes proche de 1. Il n'y a donc aucun argument en faveur d'une susceptibilité différente selon le sexe. La prédominance masculine observée dans les pays industrialisés est donc très vraisemblablement à attribuer à des conditions d'exposition différentes selon le sexe dans ces pays, notamment en terme de proportion de personnes exposées du fait de leur profession (voir Chapitre 8).

- Nature des fibres : à l'exception notable de l'érionite en Turquie (qui n'est pas de l'amiante), toutes les études rapportent une exposition majoritaire à la trémolite. Cependant, plusieurs d'entre elles montrent également une exposition au chrysotile, sans qu'il soit toujours possible, d'après les données publiées, de connaître l'importance relative de ces deux types de fibres dans les expositions humaines. Il est d'un intérêt particulier de souligner que du chrysotile a été retrouvé dans des prélèvements de poumon dans la plupart des études, ce qui prouve qu'il existait bien une exposition chronique aux fibres de chrysotile dans les populations étudiées. Les études concernant les expositions liées à l'environnement naturel ne permettent donc pas d'exclure le rôle du chrysotile vis-à-vis du mésothéliome pleural.

Tableau 1 : Synthèse des prélèvements métrologiques et pulmonaires dans les prinicipales zones d'endémie de mésothéliomes pleuraux

PAYS	ENVIRONNEMENT		POUMONS (unité : 10^6/g tissu sec)	
	échantillons matériaux	**échantillons aériens**	**humains**	**animaux**
Turquie « Erionite villages »	. roches, tuf : zéolite, traces trémolite . pouss. routes : idem + rare chrys.. stuc, enduits maison : zéolite, trémolite	. rue : < 0.01-0.02f/ml (60-80 % zéolite), traces trémolite. cours écoles : 0.01-0.175f/ml (jeu) . maisons-grottes : 0.01-1.38 f/ml (balayage)	. zéolite 17, 39 . chrysotile : 2,15 . trémolite	. zéolite : 0.13. chrysotile : 4.27
« Asbestos-villages »	. trémolite (enduits de maison, sol, poussières de route	. trémolite, chrysotile (non chiffré)	. rare chrysotile	
Grèce	. terre : rare trémolite, rare chrysotile . enduits : nombreuses fibres fines trémolite	. extérieur : 0.01-0.02 f/ml . maison blanchie : 0.01 et 17.9f/ml (frottement)	. longues fibres trémolite . rare chrysotile	
Chypre	. enduits maison : nombreuses fibres fines chrysotile et trémolite . pouss. de toits : idem		. trémolite : 220 . chrysotile : 115	. trémolite : 0.02-7 . chrysotile : 7.8-78.5
Corse		. extérieur : (ng/m^3) : trémolite : 12 + 6.6, chrysotile : 15.5 + 10.9 . intérieur : (ng/m^3) : trémolite : 59.8 + 48, chrysotile :14.3 + 15.7	. trémolite 1.4-62 . chrysotile : 0.3-3.4	. 52-82 (5 % trémolite, 95 % chrysotile)
Nouvelle-Calédonie	. Badigeon, roche : trémolite, chrysotile	. extérieur : trémolite : 0.001 f/ml, chrysotile : 0-5 f/ml . pouss. de route : trémolite 0.001-0.7	. trémolite : 0.08-44	

4. Expositions environnementales d'origine industrielle

Dès l'étude épidémiologique princeps, publiée en 1960 (Wagner *et al.*, 1960), qui montrait en Afrique du Sud un risque de mésothéliome pleural associé à une exposition à l'amiante, une partie des cas rapportés était attribuée à une exposition environnementale. Parmi les 32 cas de mésothéliome de la plèvre survenus entre 1956 et 1960 dans une région de la province du Cap où fonctionnaient des mines de crocidolite, et pour lesquels une exposition à l'amiante a été retenue (22 hommes et 10 femmes), 14 n'avaient jamais travaillé dans les mines de crocidolite, mais habitaient à proximité de celles-ci.

4.1. Considérations méthodologiques

Cette première observation illustre la difficulté de l'attribution d'un excès de cancers observé à proximité d'une source industrielle d'amiante à celle-ci. Il faut tout d'abord s'assurer qu'il existe bien une surincidence ou une surmortalité dans une zone géographique dont la configuration est compatible de façon réaliste avec les émissions de fibres d'amiante dans l'atmosphère. Ceci n'est pas toujours simple, pour diverses raisons.

Ainsi le recueil des données d'incidence ou de mortalité est organisé, dans tous les pays, sur une base géographique correspondant à un découpage administratif (en France, par exemple, il n'est pas possible d'avoir des données plus détaillées qu'au niveau de la commune) ; or ces découpages ne correspondent habituellement pas de façon précise aux zones de pollution engendrée par la source industrielle. Il arrive fréquemment que la zone où se sont produits des cas de cancer qui seraient réellement occasionnés par la pollution par l'amiante soit englobée dans une zone géographique plus vaste, où il n'existe pas de cas dus à cette pollution. On est alors dans une situation de « dilution », où les cas en excès, s'ils sont trop peu fréquents, ne sont pas détectables par les méthodes d'analyse statistique.

Un autre problème complémentaire du premier, est lié à la fréquence habituelle du cancer étudié. Si celui-ci est assez fréquent, comme c'est le cas pour le cancer du poumon, un excès modéré attribuable à la pollution par l'amiante sera difficile à détecter, d'autant plus qu'il s'agit d'une pathologie d'origine multifactorielle. Lorsqu'il s'agit d'un cancer rare, comme le mésothéliome de la plèvre, il faut que l'effet cancérigène dû à la pollution soit suffisamment puissant pour occasionner un nombre de cas dont l'excès pourra être observé avec une validité statistique satisfaisante.

Enfin une autre série de problèmes provient du fait qu'habituellement, dans une zone où existe une source industrielle d'émission d'amiante, habitent des personnes qui travaillent dans l'installation industrielle concernée : elles peuvent donc être exposées dans des circonstances professionnelles, et leurs proches peuvent l'être dans les circonstances para-professionnelles. Parmi les situations qu'on peut rapprocher des expositions para-professionnelles, plusieurs auteurs ont signalé l'utilisation à des fins personnelles, par les habitants du voisinage, de matériaux provenant des installations ou des déchets de celles-ci (récupération de plaques d'amiante, par exemple), ou le fait que des enfants jouent dans les installations (Armstrong *et al*., 1984) ; or ce type de situation peut provoquer des expositions à l'amiante à des concentrations très élevées. On s'attend donc, logiquement, à la possibilité d'un excès d'incidence ou de mortalité pour les cancers attribuables à l'amiante dans la zone géographique concernée, du fait de ces circonstances professionnelles et para-professionnelles.

Cet ensemble de raisons explique pourquoi les méthodes épidémiologiques d'analyse géographique (dites aussi « écologiques »), qui reposent sur l'analyse de taux (d'incidence ou

de mortalité) à l'échelle d'unités géo-administratives ne peuvent en aucun cas être suffisantes pour affirmer l'existence d'un lien de nature causale entre l'existence d'une source industrielle de pollution par l'amiante et un éventuel excès de cancer.

En pratique, deux étapes sont nécessaires pour atteindre ce but :

- Identification d'un excès de cancer dans une zone géographique compatible avec une exposition environnementale dont la source est une installation industrielle. Diverses méthodes statistiques ont été développées afin de minimiser les difficultés signalées plus haut. Elles peuvent parfois permettre la mise en évidence d'un excès d'incidence ou de mortalité avec une fiabilité statistique suffisante, mais il est important de souligner qu'une absence d'excès significatif observé ne signifie pas qu'un tel excès n'existe pas.

- Enquêtes individuelles auprès des cas identifiés (et éventuellement de sujets « témoins », selon le modèle épidémiologique utilisé) pour s'assurer de l'absence d'exposition d'origine professionnelle ou para-professionnelle chez ces sujets. Cette étape est absolument nécessaire pour envisager de conclure en termes de causalité. Or, on l'a vu (voir Chapitre 4), ces enquêtes individuelles sont difficiles, et ne sont pas toujours d'une fiabilité satisfaisante.

4.2. Principales données épidémiologiques

Après la première publication de Wagner en 1960, concernant les cas de mésothéliome aux alentours des mines de crocidolite de la province du Cap en Afrique du Sud (Wagner *et al.*, 1960) que nous avons déjà cité plus haut, seul un petit nombre d'études, aux résultats contrastés, a été publié concernant le risque de cancer associé aux expositions de proximité liées à une source industrielle. Ces études sont de méthodologies diverses : études cas-témoins en population, études de cohorte, études géographiques et études de cas.

Dès 1965, Newhouse et Thomson ont publié une étude cas-témoins réalisée dans la région de Londres concernant les mésothéliomes pleuraux et péritonéaux ; parmi les cas, 11 avaient vécu à moins de 800 mètres d'une usine d'amiante utilisant du crocidolite, ce nombre étant plus du double de celui observé parmi les témoins. Il est intéressant de souligner que sur ces 11 cas, 10 concernaient des femmes, pour lesquelles une exposition professionnelle est moins probable. Une autre étude cas-témoins concernant le mésothéliome, réalisée dans la région de Hambourg en 1974 (Hain *et al.*, 1974) a observé, parmi les 65 cas pour lesquels aucune exposition professionnelle n'a été retrouvée, 20 ayant vécu au moins 5 ans à moins d'un kilomètre d'une usine d'amiante utilisant du crocidolite ; bien que cette information ne soit pas disponible pour les témoins de cette étude, cette importante proportion peut indiquer un risque associé à la proximité de l'usine.

Plusieurs autres études cas-témoins en population n'ont, quant à elles, donné aucune indication concernant un risque de cancer associé à la proximité d'une installation industrielle d'amiante : étude de Vianna et Polan (1978) à New York, de Mc Donald et McDonald aux USA et au Canada (1980) de Teta *et al.* (1983) dans le Connecticut. Il faut cependant préciser que du fait de la rareté des installations industrielles susceptibles de provoquer un risque pour la population avoisinante, les études cas-témoins en population générale, quand elles recrutent les sujets au sein de vastes populations issues de territoires étendus, ont peu de chance de détecter d'éventuels risques de ce type.

C'est pourquoi les études de cohorte qui concernent des populations dont la probabilité d'être exposées est plus élevée, peuvent être mieux adaptées. Elles peuvent cependant manquer de puissance statistique si les effectifs de la cohorte ne sont pas importants : la probabilité de détecter un excès de mésothéliome, même en présence d'un risque effectif, n'est habituellement pas élevée, ce qui explique que des résultats négatifs (absence d'excès observé) ne peuvent être interprétés comme reflétant de façon assurée l'absence réelle d'un risque élevé, si la puissance de l'étude est faible (voir Chapitre 9).

Ainsi l'étude de mortalité de Hammond *et al*. (1979) qui est une étude de cohorte, portait sur les habitants de deux zones du New Jersey aux USA, dont l'une était très proche d'une usine d'amosite et l'autre étant considérée comme une zone témoin. Tous les hommes ayant habité dans ces zones entre 1942 et 1954 (1779 dans la zone de l'usine, 3771 dans la zone témoin) ont fait l'objet d'un suivi, et leur mortalité a été analysée pour la période 1962-1976. Après exclusion de tous les sujets ayant travaillé dans l'usine d'amosite, les auteurs ont identifié un cas de mésothéliome chez un électricien (profession considérée comme potentiellement exposée à l'amiante : voir Chapitre 5), parmi les 780 décès survenus parmi les habitants de la zone où était l'usine d'amosite, alors qu'aucun cas dans la zone témoin n'a été détecté parmi 1735 décès.

La même cohorte (Hammond *et al*., 1979) a également permis d'analyser la mortalité par cancer du poumon : 2.3 % (n = 41) des hommes de la zone incluant l'usine d'amosite sont décédés d'un tel cancer, comparé à 2.6 % (n = 98) dans la zone témoin. Il est clair qu'aucune conclusion concernant l'existence d'un risque associé au fait de résider dans une zone potentiellement polluée par une source industrielle ne peut être tirée de cette étude, ni dans un sens, ni dans l'autre. Elle permet uniquement de considérer que le risque éventuel lié à la présence de l'usine d'amosite n'est vraisemblablement pas massif. Cette étude illustre bien les difficultés méthodologiques que nous avons évoquées, et les limites de l'observation épidémiologique dans le contexte d'un risque « faible » (voir Chapitre 9).

Un certain nombre de séries de cas ont été analysés à la recherche d'une exposition possible d'origine environnementale liée à la proximité d'une installation industrielle d'amiante. Ces études de cas qui ne se situent pas dans le cadre d'un protocole épidémiologique rigoureux (pas de population de référence, pas de groupe témoin, etc.), ne peuvent qu'apporter des éléments indicatifs ; ceux-ci peuvent cependant être d'un grand intérêt. Ainsi, Lieben et Pistawka (1967), dans une série de 32 mésothéliomes sans exposition professionnelle connue en Pennsylvanie, USA, dénombrent 8 sujets ayant vécu ou travaillé dans le voisinage immédiat d'une usine d'amiante (type de fibres non précisé). Webster (1973) a analysé 232 cas de mésothéliome de la plèvre diagnostiqués entre 1956 et 1970 en Afrique du Sud (dont une partie était incluse dans l'étude de Wagner *et al*. (1960) déjà citée) ; parmi les 130 cas sans exposition professionnelle identifiée, 76 ont vécu dans des zones minières d'extraction de crocidolite. L'analyse de 132 mésothéliomes survenus en Australie occidentale entre 1960 et 1982 (Armstrong *et al*., 1984) a montré que quatre des 37 cas sans exposition professionnelle connue ont vécu près de la mine de crocidolite de Wittenoom ; deux autres cas survenus entre 1983 et 1986 ont également été classés dans cette catégorie (Gardner et Saracci, 1989). Il est intéressant de relever que, dans cette étude, un cas a signalé avoir joué, étant enfant, dans une usine de fabrication de tuiles en amiante : cette anecdote illustre la diversité extrême des situations où l'on peut être exposé à l'amiante, et la difficulté que cela implique pour s'assurer de la non-existence d'une exposition à l'amiante (voir Chapitre 4).

Enfin, il faut envisager les études géographiques (« écologiques »), qui malgré les limites méthodologiques évoquées plus haut, peuvent apporter des éléments de suspicion importants. Rappelons pour mémoire les études montrant une surincidence ou une surmortalité par mésothéliome dans les régions côtières des pays industrialisés, qui comportent des industries qui ont été de très importantes utilisatrices d'amiante, comme les chantiers et la réparation navale notamment (voir chapitre 8) ; cependant, les auteurs s'accordent à considérer que les excès de cancer observés dans ces régions sont à mettre avant tout au compte des expositions professionnelles, et les données disponibles (taux élevés de mésothéliome) ne permettent pas d'identifier une éventuelle composante environnementale en l'absence d'enquêtes individuelles.

Ceci est également vrai pour les autres études purement géographiques, mais certains auteurs proposent des analyses plus raffinées, notamment sur le plan du découpage des zones géographiques comparées. Ainsi Botha *et al.* (1986) ont analysé les taux de mortalité de la période 1968-1980 en Afrique du Sud, en comparant des districts miniers (crocidolite) et des districts voisins servant de contrôle. Ils observent que les taux de mortalité par cancer du poumon sont plus élevés, pour les hommes comme pour les femmes, dans les districts miniers. De façon plus simple à interpréter, ils constatent également le même phénomène pour la mortalité par mésothéliome et asbestose.Les auteurs de ces travaux attribuent cet excès dans les zones minières à l'exposition environnementale en se fondant sur deux arguments : l'augmentation des taux de mortalité pour ces causes est du même ordre de grandeur chez les femmes et chez les hommes (les femmes n'ont jamais travaillé dans les mines de crocidolite de cette région) ; plusieurs décès sont survenus à un âge jeune. Ainsi que cela a été souligné à propos des expositions environnementales « naturelles », il s'agit là d'arguments importants en faveur du rôle d'une exposition d'origine environnementale.

La mortalité par cancer du poumon et par mésothéliome dans la région minière de Thetford Mines et d'Asbestos, au Québec (amiante de type chrysotile à Asbestos, de type chrysotile contaminé par de la trémolite à Thetford Mines) a fait l'objet de plusieurs études géographiques. Nous n'analyserons pas ici celles qui concernent les hommes : ces études purement géographiques sont en effet ininterprétables (pour distinguer une éventuelle composante environnementale du risque) dans ce contexte où environ 75 % des hommes qui habitent dans les communes autour des sites miniers ont travaillé dans les mines (Siemiatycki *et al*., 1983). Par contre, l'étude de la mortalité féminine est informative, car les femmes de cette région n'ont pratiquement jamais travaillé dans les mines. Une étude de Camus *et al*. non encore publiée, mais dont les résultats préliminaires nous ont été communiqués (communication personnelle, 1996), a comparé la mortalité, pendant la période 1970-1989, des femmes de 30 ans et plus, résidentes autour de Thetford Mines et Asbestos, à celle de 47 communes du Québec, comparables sous de nombreux aspects. Cette étude est particulièrement intéressante pour diverses raisons : un soin particulier a été apporté à l'évaluation des niveaux d'exposition à l'amiante et à leur évolution depuis le début du siècle (il s'agit d'estimations basées sur des données indirectes et sur l'expertise d'un groupe de spécialistes particulièrement compétents : M. Corn, WJ. Nicholson, P. Sébastien, G. Gibbs et B. Case) ; de nombreux facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte dans l'analyse écologique (population, ethnicité, taille de la famille, niveau d'éducation et de revenu, pourcentage de fumeuses, indice de corpulence, utilisation des services de santé, notamment).

La Figure 1 montre l'évolution des niveaux annuels d'exposition en fibres/ml, tels qu'ils ont été reconstitués par le groupe d'experts, pour trois zones qui ont été distinguées dans la région minière considérée.

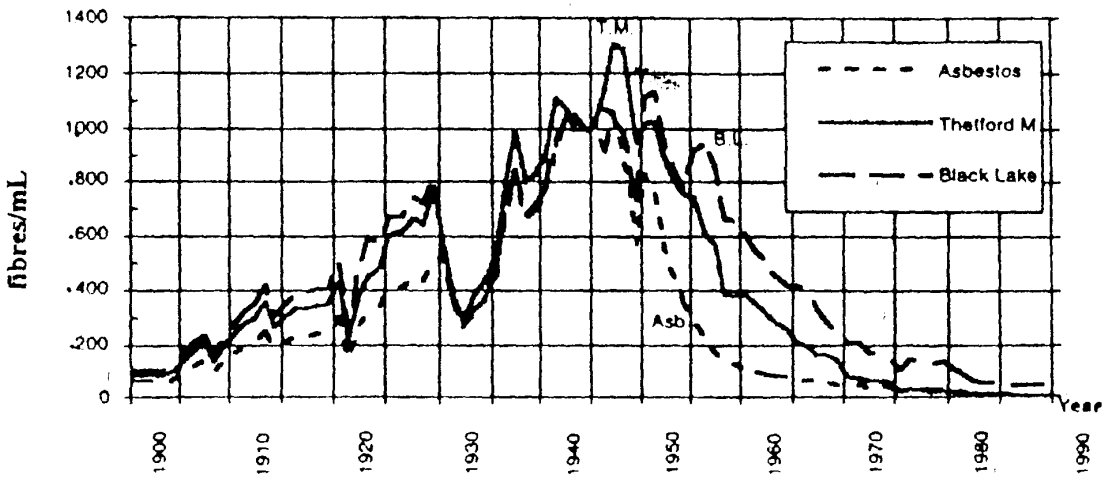


Figure 1 : Evolution des niveaux annuels d'exposition (tels que reconstitués par le groupe d'experts) dans la région minière de Thetford Mines et d'Asbestos au Québec (Camus et al., 1996).

On constate que les niveaux peuvent atteindre ceux qu'on rencontre parfois en milieu professionnel, et peuvent être considérés comme beaucoup plus élevés que ceux qui correspondent aux niveaux habituels des expositions environnementales passives intra-murales et urbaines. (voir Chapitre 5). Les auteurs ont construit une « matrice communes-expositions-années », qui, croisée avec une « matrice communes-personnes-années » (dérivée d'une enquête auprès d'un échantillon représentatif des habitants de la région), a permis d'établir une matrice d'exposition individuelle cumulée à l'amiante pour la période 1950-1989. Les expositions para-professionnelles et domestiques ont été également prises en compte. Au total, les auteurs ont estimé l'exposition cumulée d'origine environnementale à 40 f/ml x années pour l'agglomération d'Asbestos, et à 87 f/ml x années pour celle de Thetford Mines ; en tenant compte des expositions para-professionnelles et domestiques, ils arrivent à un total de 85 f/ml x années pour Asbestos et de 132 f/ml x années pour Thetford Mines, les moyennes pondérées pour l'ensemble étant fixées à 116 f/ml x années.

Diverses analyses destinées à établir des risques relatifs de cancer du poumon et de la plèvre ont été faites. Elles sont basées sur 71 décès par cancer du poumon entre 1970 et 1984 (25 à Asbestos et 46 à Thetford). Les SMR pour le cancer du poumon ne montrent aucun excès : 103.2 à Thetford et 97.5 à Asbestos, le SMR global étant de 101.2 IC : 79 - 127.7 ; par contre, pour les cancers de la plèvre, le SMR est de 654.4 235.7 - 1404.7, et de 990 si on ne considère que Thetford Mines, où la totalité des six cas s'est produit.

Au total, cette étude semble montrer l'absence d'un excès statistiquement significatif de cancer du poumon associé à l'exposition liée au voisinage de cette source industrielle, et semble confirmer un excès net de risque pour le cancer de la plèvre. Elle présente un intérêt certain, malgré son caractère purement géographique (absence d'enquêtes individuelles), notamment en raison de la quantification des niveaux (à notre connaissance, il s'agit de la première étude concernant les expositions d'origine environnementale ayant estimé de façon systématique les niveaux de fibres) et de la prise en compte de facteurs de confusions

potentiels nombreux. Deux commentaires importants doivent cependant être faits : les auteurs constatent que le pourcentage de fumeuses de la région étudiée est plus faible que parmi les femmes du Québec et pourrait expliquer l'absence d'effet constaté pour le cancer du poumon (une étude complémentaire est en cours sur ce point) ; la totalité des cas de cancer de la plèvre se sont produits à Thetford Mines, où l'amiante exploitée est contaminée par la trémolite, alors qu'on considère que ce n'est pas le cas à Asbestos, où aucun mésothéliome n'a été observé : nous renvoyons au Chapitre 8 pour discussion plus approfondie sur ce point. Enfin, il faut rappeler qu'il s'agit malheureusement d'une étude qui n'est pas encore, ni tout à fait terminée, ni publiée, ce qui ne permet pas actuellement une discussion critique ouverte de la méthodologie et des résultats.

Une autre étude géographique, toujours en cours, mais dont plusieurs étapes intermédiaires ont déjà fait l'objet de publications, apporte également des données importantes. Il s'agit de l'étude concernant la région de Casale Monferrato, où une usine d'amiante-ciment (la plus importante d'Italie) installée à moins de 1000 mètres du centre-ville, a fonctionné de 1907 à 1985. Cette étude a déjà été citée plus haut à propos des expositions para-professionnelles, et nous en reprenons l'analyse pour envisager son apport dans le contexte des expositions environnementales d'origine industrielle (Magnani *et al*., 1995).

Casale Monferrato est une ville de taille moyenne (42 000 habitants environ en 1981), l'agglomération dans son ensemble comptant environ 98 000 habitants. Elle est située dans une région peu industrialisée du Nord Ouest de l'Italie, où n'existent pas d'industries impliquant des expositions particulières à l'amiante (en dehors de l'usine de Casale Monferrato). Il semble également que la mobilité géographique ne soit pas particulièrement importante dans cette agglomération (à titre d'illustration, 42 des 64 cas de mésothéliome sans exposition connue à l'amiante, survenus entre 1980 et 1991, soit environ 70 % des cas, étaient nés dans l'agglomération de Casale Monferrato).

L'amiante utilisé dans l'usine était du chrysotile, mais environ 10 % de la quantité totale d'amiante était du crocidolite. Une proportion non négligeable de la population de Casale Monferrato a travaillé dans l'usine d'amiante-ciment, puisque le nombre d'employés en 1960, 1970 et 1980 était respectivement de 1656, 1200 et 800. Les premières mesures de fibres dans la ville de Casale Monferrato ont été faites en 1984, et ne sont certainement pas représentatives de ce qu'a pu être le niveau de pollution dans les décennies précédentes. Elles ont montré une concentration moyenne de fibres de longueur supérieure à 5µm variant de 1 à 11 F/l, c'est-à-dire des valeurs restant dans la gamme des concentrations habituellement observées en milieu urbain (voir Chapitre 5).

Une étude de cohorte des personnes (hommes et femmes) ayant travaillé à l'usine de Casale Monferrato a été publiée en 1987 ; la mortalité entre 1964 et 1986 de cette cohorte montrait un net excès de cancer du poumon, et un excès extrêmement important de décès par asbestose et cancer de la plèvre (Magnani *et al*., 1987).

L'étude environnementale a déjà fait l'objet de plusieurs publications (Marconi *et al*., 1989, Magnani *et al*., 1991). Ce qui suit rapporte les résultats de la plus récente de celles-ci (Magnani *et al*., 1995), qui reprend l'ensemble des résultats disponibles. Durant la période 1980-1991, 126 cas de mésothéliome pleural ont été identifiés dans la zone géographique couverte par l'Unité Sanitaire Locale de Casale Monferrato. Parmi ceux-ci, seuls ceux correspondant à la période 1980-1989 ont fait actuellement l'objet d'une certification rigoureuse ; lorsqu'on exclut les sujets dont le diagnostic n'a pas été confirmé par cette

procédure, ainsi que ceux pour lesquels une notion d'exposition professionnelle ou para-professionnelle a été établie, il reste 44 cas (26 hommes et 18 femmes). Il faut cependant souligner que cette notion n'a actuellement été établie que par la confrontation de la liste des cas avec celle du fichier du personnel de l'usine et des données éparses dans les dossiers médicaux des patients (sans aucune validité systématique par cette dernière source) : on ne dispose pas, dans la dernière publication disponible, de résultats provenant d'enquêtes auprès des personnes concernées, ce qui ne permet pas d'exclure une exposition professionnelle ou para-professionnelle dans d'autres circonstances.

Le Tableau 2 résume les résultats de cette étude :

Tableau 2 : Incidence des mésothéliomes dans l'étude de Casale Monferrato (CM). Années 1980-1989 (d'après Magnani et al. 1995).

	Agglom. CM	**Ville de CM**	**Localités contiguës**	**Autres localités**	**Province de Varèse**	**Italie (réseau Registres)**
Hommes						
n	26	20	4	2	18	159
taux /100 000	4.2	8.2	3.4	0.6	1.0	1.8
(IC 95 %)	(2.4-6)	(4.3-12.2)	(0-8)	(0-1.6)	(-)	(-)
Femmes						
n	18	16	0	2	7	70
taux /100 000	2.3	5.1	-	0.7	0.3	0.6
(IC 95 %)	(1.1-3.5)	(2.4-7.8)		(0-1.9)	(-)	(-)

Les taux pour 100 000 personnes calculés pour la région couverte par l'Unité Sanitaire Locale, qui couvre l'agglomération de Casale Monferrato, ont été comparés aux taux obtenus dans la province de Varèse (où se trouve Casale Monferrato), et à ceux provenant d'un groupe de 9 Registres italiens. Les auteurs soulignent que les taux rapportés par les Registres sont vraisemblablement surestimés, car ils incluent des cas qui n'ont pas fait l'objet d'une confirmation systématique comme c'est le cas pour Casale Monferrato ; de plus ces taux reposent sur des Registres dont la plupart sont situés dans des régions plus industrialisées que celle où est situé Casale Monferrato (les taux « italiens » sont pratiquement deux fois plus élevés que ceux du Registre de Varèse). On peut donc considérer, dans la comparaison entre les taux observés dans l'étude de Casale Monferrato et ceux utilisés comme référence, que la comparaison sous-estime la surincidence à Casale Monferrato.

Il apparaît clairement une forte surincidence de mésothéliome chez les hommes, mais aussi chez les femmes. Cette surincidence est très nette, pour les deux sexes, dans la ville de Casale Monferrato ; dans les localités contiguës, on observe une surincidence moins forte chez les hommes, alors qu'aucun cas féminin n'a été enregistré ; quant aux autres localités, les deux cas observés pour chaque sexe ne permettent pas de véritablement conclure.

Bien que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure que certains sujets aient subi une exposition professionnelle ou para-professionnelle (voir plus haut), les résultats

de l'étude de Casale Monferrato fournissent plusieurs arguments en faveur du rôle de l'exposition environnementale : forte surincidence dans la ville de Casale Monferrato, qui n'apparaît pas (ou de façon très incertaine) à l'extérieur de celle-ci ; taux voisin chez les hommes et les femmes (le ratio hommes/femmes est de 1.8 pour la période 1980-1989 ; parmi les 31 cas de la période 1990-1991, non inclus dans le calcul des taux présentés plus haut, mais pour lesquels il n'y a pas lieu de penser que le taux de rejet à la certification sera différent chez les hommes et les femmes, comme l'a montré la certification des cas de 1980-1989, le ratio hommes/femmes est de 1) ; environ 10 % des cas retenus sont survenus avant l'âge de 50 ans.

L'étude de Casale Monferrato continue à l'heure actuelle ; elle inclut notamment une enquête individuelle destinée à vérifier l'existence d'expositions professionnelles (autres que celles dans l'usine d'amiante-ciment de Casale Monferrato), para-professionnelles et domestiques. Il sera particulièrement intéressant d'en suivre les résultats à venir, malgré l'absence de données fiables concernant les niveaux d'exposition dans la ville et ses alentours, qui auraient été précieuses pour évaluer le rôle d'expositions environnementales à des niveaux *a priori* « faibles ».

4.3. Synthèse des études épidémiologiques concernant les expositions environnementales d'origine industrielle

Les études rapportées dans cette section indiquent de façon claire la possibilité d'un risque de cancer, notamment de mésothéliome pleural, associé à une exposition de voisinage à proximité d'une source industrielle d'amiante. Des résultats dans ce sens sont fournis par des études de tous types, (cas-témoins, cohorte, géographiques, séries de cas), bien que certaines soient « négatives » (ce qui est attendu dans certain cas, pour des raisons évidentes de fluctuations statistiques).

Il faut cependant rappeler les difficultés d'interprétation de toutes les études rapportées, pour les raisons de nature méthodologique citées plus haut, notamment pour s'assurer de l'absence d'expositions professionnelles ou para-professionnelles chez les cas considérés comme exposés uniquement dans des conditions environnementales (ceci est surtout vrai pour les études purement « géographiques »). Il est intéressant de remarquer que dans toutes les études positives rapportées, lorsque le type de fibres d'amiante était précisé, il s'agissait de fibres du groupe des amphiboles, ou contenant une part d'amphiboles (amosite, trémolite, ou crocidolite).

Enfin, on ne peut que regretter qu'aucune des études concernant les expositions environnementales d'origine industrielle ne comporte une évaluation des niveaux de concentration de fibres dans l'atmosphère suffisamment établie pour porter un jugement quantitatif de type exposition-effet. La seule exception est l'étude en cours (et non publiée) de Camus *et al*. (communication personnelle, 1996) dans la région minière du Québec ; elle fait état de niveaux qui semblent particulièrement élevés dans un contexte environnemental, mais il est impossible de juger si de tels niveaux peuvent être considérés comme équivalents à ceux que l'on peut rencontrer dans d'autres situations d'exposition environnementale d'origine industrielle.

5. Expositions dans les bâtiments contenant de l'amiante et dans l'environnement urbain

5.1. Considérations méthodologiques

Ces expositions, qui concernent des sujets dont l'activité habituelle ne les amène pas à intervenir personnellement sur des matériaux contenant de l'amiante, sont au cœur des préoccupations actuelles. Leurs effets sur la santé sont extrêmement controversés, mais comme on le verra, les données épidémiologiques directes permettant de répondre à la question d'un risque éventuel sont presque inexistantes.

Rappelons très rapidement les raisons méthodologiques qui expliquent l'absence de telles données épidémiologiques :

- faible puissance statistique des études qui pourraient être réalisées, sous l'hypothèse d'un effet « faible », alors que l'effet attendu correspond à un événement rare (mésothéliome) ou pluri-factoriel (cancer du poumon) ;

- difficulté d'évaluation des niveaux d'exposition à l'échelle individuelle, de façon « instantanée », et surtout de façon cumulative ;
- difficulté d'exclusion des expositions professionnelles et para-professionnelles ;

- difficultés logistiques pour identifier, réunir et suivre les immenses cohortes qui seraient nécessaires ;

- manque de recul pour l'étude du risque de mésothéliome : en effet, les expositions liées à la fréquentation des bâtiments contenant de l'amiante sont relativement récentes (l'utilisation de l'amiante à usage d'isolant thermique ou acoustique dans les bâtiments a commencé de façon importante dans les années 60). Le temps de latence moyen du mésothéliome pleural étant estimé entre 30 et 40 ans, ce n'est que très récemment que l'on pourrait attendre une augmentation détectable de cas attribuables à ce type d'exposition ; de plus, il n'est pas exclu qu'un effet éventuel lié à des expositions de niveau faible de ce type, s'accompagne d'un temps de latence encore plus long, bien qu'aucune donnée épidémiologique ne puisse aujourd'hui étayer cette hypothèse.

Rappelons également les niveaux moyens de concentration en fibres très faibles qui caractérisent ce type d'exposition, qu'il s'agisse d'expositions intra-murales ou urbaines.

5.2. Principales données épidémiologiques

Les données disponibles concernant les expositions environnementales passives intra-murales et urbaines sont pratiquement inexistantes. Nous en avons considéré trois groupes : études de cas, études concernant le personnel de maintenance, de nettoyage et de rénovation des bâtiments, en soulignant qu'aucune étude épidémiologique concernant l'exposition « urbaine » n'a jamais été publiée, à notre connaissance.

Les études de cas concernent essentiellement des situations médico-légales, où des personnes atteintes d'un mésothéliome ont demandé à faire attribuer leur maladie à une exposition dans des locaux contenant de l'amiante. Lilienfeld a décrit en 1991, les quatre premiers cas de mésothéliomes chez des enseignants qui ont été, dans ce contexte, attribués au fait d'avoir travaillé dans des établissement scolaires contenant de l'amiante ; il cite également trois cas similaires chez des personnes jeunes (30 à 45 ans), pour lesquelles la seule exposition connue à l'amiante a été de fréquenter des locaux contenant de l'amiante pendant leur scolarité. Ces cas ont été attribués à une exposition intra-murale sur l'argument de l'absence d'autres

circonstances d'expositions avérées. Cependant, si on considère la proportion, très variable selon les circonstances, de cas de mésothéliomes pour lesquels aucune exposition à l'amiante n'a pu être mise en évidence, l'existence de cas sporadiquement attribués, dans un contexte juridique, à une exposition intra-murale (avec tous les biais de sélection qu'entraîne un tel contexte) n'apporte pas beaucoup à l'évidence épidémiologique. Il est très vraisemblable, cependant, que la plupart de ces cas « juridiques » n'ont pas été publiés, amenant peut-être ainsi à en sous-estimer l'importance.

On dispose également de quelques données concernant les personnels de gardiennage, de maintenance, de nettoyage et de rénovation de bâtiments contenant de l'amiante. Bien qu'à proprement parler ces personnels doivent être rangés dans la catégorie des expositions professionnelles, on peut également les intégrer dans celle des personnes concernées par les expositions environnementales passives intra-murales et urbaines. De fait, cette catégorie est hétérogène et inclut des personnes professionnellement exposées et d'autres concernées par les expositions environnementales passives intra-murales et urbaines, dans la mesure où dans bien des cas, ces personnes n'interviennent que très sporadiquement, voire jamais, sur des matériaux contenant de l'amiante (contrairement aux travailleurs du secteur du bâtiment : voir Chapitre 5), alors que certaines sont amenées à le faire plus fréquemment (HEI-AR, 1991).

Aucune étude épidémiologique, à notre connaissance, n'a rapporté de cas de cancer en relation avec l'exposition à l'amiante dans ce groupe de travailleurs.

Peu de données sont disponibles pour évaluer les niveaux d'exposition à l'amiante lors des activités habituelles de ce type de personnel. A titre d'exemple, on a relevé des concentrations moyennes de fibres dans l'atmosphère de 11.9 f/ml (brossage de surfaces floquées à l'amiante), de 1.6 f/ml à 4 f/ml pour des opérations de dépoussiérage, de 15.5 f/ml pour le nettoyage de livres dans une bibliothèque où on trouvait des débris d'amiante provenant de la dégradation des surfaces floquées à l'amiante. (HEI-AR, 1991p. 4-73). Les niveaux correspondant à des opérations de maintenance (interventions sur les plafonds, plomberie, réparation des toits et des sols, etc.) varient de 0.006 f/ml à 0.12 f/ml, mais l'exposition individuelle des travailleurs est fortement influencée par le port ou non d'un masque protecteur (pour une présentation plus détaillée de ces données, voir Chapitre 5).

Les seules données épidémiologiques disponibles proviennent de quatre études nord-américaines. Leurs auteurs ont analysé la prévalence des anomalies radiologiques pleurales et/ou parenchymateuses chez des employés de maintenance et de gardiennage d'établissements scolaires floqués à l'amiante. Ces catégories incluent aussi bien des personnes qui interviennent (avec une fréquence non rapportée) sur des matériaux contenant de l'amiante, que celles qui sont susceptibles d'être exposées uniquement lors d'opérations de nettoyage et du fait de séjourner dans des locaux contenant de l'amiante.

Dans le Massachussets, parmi 57 employés de gardiennage, sans autre exposition connue à l'amiante que leur activité dans les écoles, 12 (21 %) avaient des anomalies radiologiques évocatrices de plaques pleurales ; aucun ne présentait de petites opacités parenchymateuses de profusion ≥ 1.0 (Olivier *et al*., 1991).

En Californie, parmi 315 employés de maintenance, ayant plus de 10 ans d'ancienneté et sans exposition antérieure connue à l'amiante (Balmes *et al*., 1979), 36 (11.4 %) avaient des anomalies radiologiques parenchymateuses et/ou pleurales : petites opacités ≥ 1/0 isolées : 18

(5.7 %) ; anomalies pleurales isolées : 13 (4.1 %) ; anomalies pleurales et parenchymateuses : 5 (1.6 %).

A New York, parmi 247 gardiens d'écoles sans autre exposition connue à l'amiante, 43 (17 %) présentaient des petites opacités ≥ 1/0, 18 des anomalies pleurales (7 %), et 7 (3 %) des anomalies à la fois pleurales et parenchymateuses (Levin & Selikoff, 1979).

Dans l'état du Wisconsin enfin, 457 employés d'écoles floquées à l'amiante ont fait l'objet d'une étude radiographique mettant en évidence une prévalence d'anomalies pleurales et/ou parenchymateuses augmentant avec la durée d'emploi (Anderson *et al*., 1992). Parmi les 27 salariés ayant plus de 30 ans d'ancienneté, 10 (37 %) avaient des anomalies radiologiques évocatrices d'une pathologie asbestosique.

Ces quatre études révèlent donc une prévalence non négligeable d'anomalies radiologiques, avec toutefois des résultats contradictoires concernant en particulier la fréquence des petites opacités ≥ 1/0 (0 à 17 %). La signification des résultats est néanmoins sujette à caution, car aucune de ces études ne comporte de groupe témoin. De plus les facteurs de confusion que sont l'âge, le tabac et l'indice corporel sont soit totalement ignorés (Levin & Selikoff, 19790, Anderson *et al.*, 1992), soit seulement partiellement pris en compte. On remarque à ce propos que lorsque le tabagisme et l'âge sont précisés (Balmes *et al*., 1979), les anomalies radiologiques compatibles avec une affection liée à l'amiante concernent des patients significativement plus âgés et de tabagisme plus important que ceux dont le cliché thoracique est normal. Dans la seule étude où un indice corporel est mesuré (Anderson *et al*., 1992), celui-ci est plus élevé (quoique de façon non significative, mais les effectifs sont très faibles) chez les patients porteurs de plaques. Or, on considère que la prévalence des épaississements pleuraux sur les clichés en incidence oblique (comme c'est le cas dans l'étude citée) est corrélée à l'indice corporel, y compris chez les sujets non exposés à l'amiante (Cordier *et al*., 1987).

Dans la cohorte de Jussieu (Cordier *et al*., 1987, Pierre *et al*., 1995), qui est analysée de façon plus détaillée plus loin, la composition du groupe des personnels de maintenance et d'entretien, mais aussi des personnels ayant eu une exposition spécifique à l'amiante, est également très hétérogène. Elle n'autorise pas à imputer à la seule activité de maintenance et d'entretien des locaux floqués, les excès d'anomalies pleurales observés, comparativement aux groupes exposés environnementalement ou non exposés.

Au total, si l'on peut raisonnablement suspecter un risque accru de développement d'anomalies respiratoires, en particulier pleurales, chez le personnel de maintenance et d'entretien de bâtiments floqués à l'amiante, les données de la littérature actuellement disponibles ne permettent pas de l'affirmer.

Concernant les personnes travaillant habituellement dans des locaux contenant de l'amiante (exposition « intra-murale »), seule l'étude de cohorte concernant les personnels des universités Paris VI et Paris VII, travaillant sur le campus de Jussieu, apporte des éléments d'information sur la prévalence des anomalies radiologiques thoraciques dans ce type de population.

Une première étude publiée en 1987 (Cordier *et al*.) a comparé la prévalence des anomalies pleurales dans un groupe de 828 sujets travaillant depuis au moins 15 ans sur le campus de Jussieu dans des locaux floqués, sans autre exposition connue à l'amiante, et dans un groupe

de 350 sujets travaillant sur le campus de Jussieu dans des locaux non floqués, depuis au moins 15 ans, sans exposition connue à l'amiante (données d'interrogatoire). Aucune différence significative n'est observée entre les 2 groupes, tant pour la prévalence des anomalies pleurales que pour celle des anomalies parenchymateuses.

Les données ont été réactualisées et ont fait l'objet d'une nouvelle publication en 1995 (Pierre *et al*.). Dans cette publication récente, les auteurs ont comparé 3 groupes : les travailleurs (personnel de maintenance) exposés professionnellement à l'amiante du fait des interventions directes sur des matériaux contenant de l'amiante (n = 161) ; les personnes ayant travaillé au moins 15 ans dans la partie des bâtiments universitaires floqués à l'amiante sans autre exposition connue (n = 416) ; les personnes ayant travaillé au moins 15 ans uniquement dans la partie non floquée des bâtiments et sans autre exposition connue (n = 150). L'étude a porté sur 727 sujets ayant eu 2 examens radiologiques espacés d'au moins 5 ans ; le premier examen a eu lieu entre 1981 et 1985, le second entre 1986 et 1992. L'interprétation des clichés reposait sur une lecture consensuelle par deux lecteurs, à l'aveugle du statut des sujets. L'interprétation de la comparaison entre les deux bilans successifs d'une même personne, après lecture indépendante, a été faite par lecture « côte-à-côte » des deux clichés. Les anomalies recherchées concernaient les petites opacités parenchymateuses (codification du BIT) et les épaississements pleuraux. Divers facteurs de confusion ont été pris en compte dans l'analyse : âge, tabac, indice de masse corporelle, qualité des clichés.

Les résultats, dans l'ensemble, montrent aussi bien dans la comparaison transversale que dans l'étude de l'évolution de trois groupes, que le premier (expositions professionnelles), montre un excès d'anomalies pleurales par rapport aux deux autres ; concernant les opacités parenchymateuses, on n'observe pas de différence appréciable entre les trois groupes, ni en transversal, ni dans l'évolution des images sur 5 ans. De façon intéressante, il faut souligner qu'aucun excès d'anomalie radiologique (ni en transversal, ni dans l'évolution), ne caractérise le groupe des personnes ayant travaillé dans les locaux floqués à l'amiante par rapport à celui qui n'y a jamais travaillé.

Cette étude de cohorte (la seule disponible actuellement au plan international) n'apporte donc pas d'arguments en faveur de l'induction d'une fibrose pleurale par la pollution résultant de la dégradation du flocage amianté des locaux de travail, alors que le recul moyen est de 22 ans. Ce recul reste toutefois insuffisant et des conclusions définitives ne peuvent pas être tirées, d'autant que cette étude repose sur le volontariat et qu'il existe de nombreux perdus de vue (39 % à 57 % selon les groupes). De plus, les personnes perdues de vue sont (du fait notamment des départs à la retraite) en moyenne les plus âgées : or, en raison des temps de latence importants, on peut penser que les effets éventuels des expositions à l'amiante se produisent tardivement et avaient donc moins de chance d'être détectées par cette étude. Par ailleurs, il n'est pas impossible que certains sujets du groupe considéré comme non exposé aient pu être exposés à des concentrations non négligeables d'amiante au moment de la construction du campus de Jussieu. Les mesures faites dans diverses parties des bâtiments en 1975 avaient montré des concentrations de l'ordre de 120 ng/m^3 (soit environ 60 f/L si on applique la conversion proposée : voir Chapitre 4), sensiblement supérieures aux niveaux relevés dans les mêmes sites en 1989 (0.1 F/l à 27.3 F/l, un site se situant à un niveau supérieur à 25 F/l). Il faut par ailleurs noter que des différences sensibles de niveaux de concentration ont été mis en évidence, ce qui implique une exposition potentiellement hétérogène parmi les sujets du groupe ayant travaillé dans les bâtiments floqués.

5.3. Synthèse des études épidémiologiques concernant les expositions environnementales passives intra-murales et urbaines

On doit considérer qu'on ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée épidémiologique directe solide permettant de porter un jugement sur les effets sur la santé associés aux expositions environnementales passives intra-murales et urbaines.

Hormis quelques cas de mésothéliome extrêmement sporadiques qui ont pu être attribués, dans un contexte tout à fait particulier, à une exposition de ce type, aucune indication d'un risque de cancer n'est fournie par la littérature épidémiologique ; il en est de même pour ce qui concerne les autres effets sur l'appareil respiratoire.

Alors que les données épidémiologiques actuellement disponibles ne peuvent contribuer à établir directement une association entre ce type d'exposition et un risque pour la santé, il faut insister de façon très vigoureuse pour affirmer que cet état de fait ne permet pas d'affirmer qu'un tel risque est exclu, ni même qu'il ne pourrait être que faible. Pour les raisons méthodologiques rappelées plus haut, aucune étude épidémiologique solide, de taille importante et disposant d'un recul suffisant n'est actuellement disponible. Sans même rappeler, comme cela est détaillé ailleurs (Chapitre 9), que de telles études n'auraient que très peu de chances d'observer directement un effet statistiquement significatif sur la santé, s'il est « faible », il faut reconnaître que nous ne disposons d'aucune donnée épidémiologique directe fiable. Quoiqu'on pense de l'existence et/ou de l'importance d'un effet des expositions environnementales passives intra-murales et urbaines, aucune donnée épidémiologique ne permet à l'heure actuelle de porter un jugement sur ces points ; on peut même affirmer qu'un effet véritable, faible ou modéré, n'aurait eu que très peu de chances d'avoir été observé jusqu'à aujourd'hui.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AHRENS W, JÖCKEL KH, POHLALBELN H. Assesment of exposure to asbestos in a case-control study of lung cancer : comparison of supplementary questionnaires and an exposure check-list. *Occup Hyg*. 1996, **3** : 125-136

ANDERSON H, HANRAHAN LP, HIGGINS DN, SAROW PG. A radiographic survey of public school building maintenance and custodial employers. *Environ Res*. 1992, **59** :159-166.

ANDERSON HA. Family contact exposure. In : Proceedings of the World Symposium on Asbestos. Montreal : Canadian Asbestos Information Center, 1983, pp 349-362.

ARMSTRONG BK, MUSK AW, BAKER JE, NEWALL CC, HENZELL HR, BLUNDSON BS, CLARKE-HUNDLEY MD, WOORWARD SD, HOBBS MST. Epidemiology of malignant mesothelioma in Western Australia. *Med J Aust*. 1984, **141** : 86-88.
Asbestos in public and commercial buildings : a literature review and synthesis of current knowledge. Health Effects Institute - Asbestos Research. Cambridge MA. 1991.

BALANDRAUX-LUCCHESI M, DUFOUR G, TANDJAOUI-LAMBIOTTE H, PIQUET J, BIGNON J, BROCHARD P. Trémolite et pathologies pleuro-pulmonaires sévères. *Arch Mal Prof*. 1990, **51** : 95-501.

BALMES JR, DAPONTE A, CONE JE. Asbestos related disease in custodial and building maintenance workers from a large municipal school district. *Ann NY Acad Sci*. 1979, **330** : 540-549.

BARIS YI. Fibrous zeolite (erionite)-related diseases in Turkey. *Am J Ind Med.* 1991, **19** : 374-378.

BARIS YI, ARTVINLI M, SAHIN AA, BILIR N, KALYONCU F, SEBASTIEN P. Non occupational asbestos related chest diseases in a small Anatolian village. *Br J Ind Med.* 1988, **45** : 841-842.

BARIS YI, ARTVINLU M, SAHIN AA, SAVAS T, ERKAN ML. Etude du mésothéliome pleural malin, de la pleurésie fibrosante chronique et des plaques pleurales liées à l'environnement en Turquie. *Rev Fr Mal Respir.* 1979, **7** : 687-694.

BARIS YI, BILIR N, ARTVINLI M, SAHIN AA, KALYONCU F, SEBASTIEN P. An epidemiological study in an Anatolian village environmentally exposed to tremolite asbestos. *Br J Ind Med.* 1988, **45** : 838-840.

BARIS YI, SAHIN AA, OZESMI M, KERSE I, OZEN E, KOLACAN B, ALTINORS M, GOKTEPELI A. An outbreak of pleural mesothelioma and chronic fibrosing pleurisy in the village of Krain/Urgüp in Anatolia. *Thorax.* 1978, **33** : 181-192.

BARIS YI, SIMONATO L, ARTVINLI M, POOLEY F, SARACCI R, SKIDMORE JW, WAGNER JC. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres : A four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer.* 1987, **39** : 10-17.

BARIS YI, SIMONATO L, SARACCI R, SKIDMORE JW, ARTVINLI M. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in Central Turkey. *Lancet.* 1981, **11** : 984-987.

BAZAS T, OAKES D, GILSON JC, BAZAS B, MCDONALD JC. Pleural calcification in Northwest Greece. *Environ Res.* 1985, **38** : 239-247.

BIANCHI C, BROLLO A, BITTESINI L, RAMANI L. Asbestos-related mesothelioma of the pleura : what occupations at risk ? *In* : Proceedings, XIth World Congress on the Prevention of Occupational Accidents and Disease. 1987.

BIANCHI C, GIARELLI L, DI BONITO L., GRANDI G, BROLLO A, BITTESINI L. Asbestos-related pleural mesothelioma in the Trieste area. *Adv Pathol.* 1982, **2** : 545-548.

BILLON-GALLAND MA, DUFOUR G, GAUDICHET A, BOUTIN C, VIALLAT JR. Environmental airborne asbestos pollution and pleural plaques in Corsica. *Ann Occup Hyg.* 1988, **32** : 497-504.

BOMAN G, SCHUBERT V, SVANE B, WESTERHOLM P, BOLINDER E, ROHL AN, FISCHBEIN A. Malignant mesothelioma in Turkish immigrants residing in Sweden. *Scand J Work Environ Health*. 1982, **8** : 108-112.

BOTHA JL, IRWIG LM, STREBEL PM. Excess mortality from stomach cancer, lung cancer, and asbestosis and/or mesothelioma in crocidolite mining districts in South Africa. *Am J Epidemiol.* 1986, **123** : 30-40.

BOUTIN G, VIALLAT JR, STEINBAUER J, DUFOUR G, GAUDICHET A. Bilateral pleural plaques in Corsica : A marker of non-occupational asbestos exposure. *In* : *Non occupational exposure to mineral fibres,* Bignon J, PETO J, SARACCI R (EDS). LYON : IARC, 1989 : 406-410.

CAMUS M, SIEMIATYCKI J, DEWAR R. Non-occupational asbestos exposure and risk of lung cancer in the female population of asbestos-mining towns : implications for risk assessments. In : *Communication personnelle*. 1996.

CONSTANTOPOULOS SH, GOUDEVENOS JA, SARATZIS N, LANGER AM, SELIKOFF IJ, MOUTSOPOULOS HM. Metsovo lung : Pleural calcification and restrictive lung function in Northwertern Greece. Environmental exposure to mineral fiber as etiology. *Environ Res.* 1985, **38** :319-331.

CONSTANTOPOULOS SH, LANGER AM, SARATZIS N, NOLAN RP. Regional findings in Metsovo lung. : *Lancet.* 1987, **11** :452-453.

CONSTANTOPOULOS SH, SARATZIS N, KONTOGIANNIS D, KARANTANAS A, GOUDEVENOS JA, KATSIOTIS P. Tremolite whitewashing and pleural calcifications. *Chest*. 1987, **92** : 709-712.

CONSTANTOPOULOS SH, THEODORACOPOULOS P, DASCALOPOULOS G,SARATZIS N, SIDERIS K. Mestoso lung outside Mestovo. Endemic pleural calcifications in the Ophiolite belts of Greece. *Chest.* 1991, **99** : 1158-1161.

CONSTANTOPOULOS SH, VASILIKIN D, MALAMOU-MITSI VD, GOUVEVENOS JA, PAPATHANASIOU MP, PAVLIDIS A, PAPADIMITRIOU CS. High incidence of malignant pleural mesothelioma in neighbouring villages of Northwestern Greece. *Respiration.* 1987, **51** : 266-271.

CORDIER S, LAZAR P, BROCHARD.P, BIGNON J, AMEILLE J, PROTEAU J. Epidemiologic investigation of respiratory effects related to environment of exposure to asbestos inside insulated buildings. *Arch Environ Health*. 1987, **42** : 303-309.

GARDNER MJ, SARACCI R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. *In* : *Non-occupational exposure to mineral fibres,* Bignon J, Peto J, Saracci R (Eds). Lyon : IARC Sci.Publ. 1989 : pp 375-397.

GOLDBERG M, GOLDBERG P, LECLERC A, CHASTANG JF, MARNE MJ,DUBOURDIEU D. A 10-year incidence survey of respiratory cancer and a case-control study within a cohort of nickel mining and refining workers in New Caledonia. *Cancer Causes Contr.* 1994, **5** : 15-25.

GOLDBERG P, GOLDBERG M, MARNE MJ, HIRSCH A, TREDANIEL J. Incidence of pleural mesothelioma in New Caledonia : a 10-year survey (1978-1987). *Arch Environ Health.* 1991, **46** : 306-309.

GOLDBERG P, LUCE D, BILLON-GALLAND MA, QUENEL P, SALOMON-NEKIRIAI C, NICOLAU J, BROCHARD P, GOLDBERG M. Rôle potentiel de l'exposition environnementale et domestique à la trémolite dans le cancer de la plèvre en Nouvelle-Calédonie. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 1995, **43** : 444-450.

HAIN E, DALQUEN P, BOHLIG H, DABBERT A, HINZ I. Catamnestic investigations of the origin of mesothelioma. *Int Arch Arbeitsmed*. 1974, **33** : 15-37.

HAMMOND EC, GARFINKEL L, SELIKOFF IJ, NICHOLSON WJ. Mortality experience of residents in the neighbourhood of an asbestos factoy. *Ann NY Acad Sci*. 1979, **330** : 417-422.

HILLERDAL G. Radiological study of pleural changes in relation of mesothelioma in Turkey. *Br J Ind Med.* 1983, **38** : 443-448.

HUNCHAREK M. Changing risk groups for malignant mesothelioma. Cancer. 1992, 69 : 2704-2711.

IMBERNON E, GOLDBERG M, BONENFANT S, CHEVALIER A, GUENEL P, DESHAYE J. Occupational respiratory cancer and exposure to asbestos : a case-control study in a cohort of workers in the electricity and gas industry. *Am J Ind Med.* 1995, **28** : 339-352.

IWATSUBO Y, PAIRON JC, BOUTIN C, MARTINET Y, CAILLAUD D, BIGNON J, BROCHARD P. Pleural mesothelioma : dose-response relationship at low level of asbestos exposure in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. à paraître

LANGER AM, NOLAN RP. Fiber type and mesothelioma risk. *In* : *Symposium on Health Aspects of exposure to asbestos in buildings*. Harvard University, December 14-16. Energy and Environmental Policy Center, Kennedy School of Government. Cambridge, M.A. 1988 : pp 91-141.

LANGER AM, NOLAN RP, CONSTANTOPOULOS SH, MOUSOPOULOS HM. Association of Metsovo lung and pleural mesothelioma with exposure to tremolite containing whitewash. *Lancet*. 1987, **1** : 965-967.

LEVIN SM, SELIKOFF IJ. Radiological abnormalities and asbestos exposure among custodian of the New York City Board of Education. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 530-539.

LIEBEN J, PISTAWKA H. Mesothelioma and asbestos exposure. *Arch Environ Health*. 1967, **14** : 559-563.

LILIENFIELD DE. Asbestos-association pleural mesothelioma in school teachers : A discussion of four cases. *Ann NY Acad Sci.* 1991, **643** : 454-458.

LUCE D, BROCHARD P, QUENEL P, SALOMON-NEKIRIAI C, GOLDBERG P, BILLON-GALLAND MA, GOLDBERG M. Malignant pleural mesothelioma associated with exposure to tremolite. *Lancet*. 1994, **344** : 1777.

MAGEE F, WRIGHT JL, CHAN N, LAWSON L, CHURG A. Malignant mesothelioma caused by chilhood exposure to long-fiber low aspect ratio tremolite. *Am J Ind Med.* 1986, **9** : 529-533.

MAGNANI A, BORGO G, BERTA GP, BOTTA M, IVALDI C, MOLLO F. Mesothelioma and non-occupational environmental exposure to asbestos. *Lancet* 1991, 338-350.

MAGNANI C, TERRACINI B, BERTOLONE GP, CASTAGNETO B, COCITO V, DE GIOVANNI D, PAGLIERI P, BOTTA M. Mortalita per tumori e altre malatie del sistema respiratorio tra i lavoratori dell'amianto a Casale Monferrato. Uno studio di coorte storico. *Med Lav.* 1987, **78** : 441-453.

MAGNANI C, TERRACINI B, IVALDI C, BOTTA M, BUDEL P, MANCINI A, ZANETTI R. A cohort study on mortality among wives of workers in the asbestos cement industry in Casale Monferrato, Italy. *Br J Ind Med.* 1993, **50** : 779-784.

MAGNANI C, TERRACINI B, IVALDI C, BOTTA M, MANCINI A, ANDRION A. Pleural malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos in Casale Monferrato, Italy. *Occup Environ Med.* 1995, **52** : 362-367.

MARCONI A, CECCHETTI G, BARBIERI M. Airborne mineral fibre concentration in an urban area near an asbestos-cement plant. *In* : *Non-occupational exposure to mineral fibres*, Bignon J, Peto J, Saracci R (Eds). Lyon : IARC Sci. Publ. 1989 : pp 336-346.

MCCONNOCHIE K, SIMONATO L, MAVRIDES P, CHRISTOFIDES P, MITHA R, GRIFFTHS DM, WAGNER JC. Mesothelioma in Cyprus. *In* : *Non occupational exposure to mineral fibres*, Bignon J, Peto J, Saracci R (Eds). Lyon : IARC, 1989 : pp 411-419.

MCCONNOCHIE K, SIMONATO L, MAVRIDES P, POOLEY FD, WAGNER JC. Mesothelioma in Cyprus : The role of tremolite. *Thorax.* 1987, **42** : 342-347.

MCDONALD AD, MCDONALD JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer.* 1980, **4** : 1650-1656.

MILNE JEH. Thirty-two cases of mesothelioma in Victoria, Australia : a retrospective survey related to occupational asbestos exposure. *Br J Ind Med.* 1972, **37** : 11-24.

NEWHOUSE ML, THOMPSON H. Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Br J Ind Med.* 1965, **22** : 261-269.

NICHOLSON WJ. Tumour incidence after asbestos exposure in the USA : cancer risk of the non-occupational population. *In* : *Measurement, Effects, Prevention* (VDI-Berichte, 475), Reinisch D, Schneider HW, Birkner KF (Eds). Düsseldorf : VDI-Verlag, 1983 : pp 161-177.

OLIVIER CL, SPRINCE NL, GREENE R. Asbestos-related disease in public school custodian. *Am J Ind Med.* 1991, **19** : 303-316.

OZESMI M, HILLERDAL G, SVANE B, WIDSTROM O. Prospective clinical and radiologic study of zeolite-exposed Turkish immigrants in Sweden. *Respiration.* 1990, **57** : 325-328.

PETO J, HODGSON JT, JONES JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet.* 1995, **345 :** 535-539.

PIERRE N, IWATSUBO Y, AMEILLE J, CORDIER S, MANDREAU L, RAIX A, FREDDY M, DELAGE A, BIGNON J, BROCHARD P. Etude longitudinale des anomalies radiologiques chez des sujets travaillant dans des locaux floqués à l'amiante. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1995, **43** : 432-443.

REY F, VIALLAT JR, BOUTIN C, FARISSE P, BILLON-GALLAND MA, HERENG P, DUMORTIER P, DE VUYSTS P. Les mésothéliomes environnementaux en Corse du Nord-Est. *Rev Mal Resp*. 1993, **10** : 339-345.

ROHL AN, LANGER AM, MONCURE G, SELIKOFF IJ, FISCHBEIN A. Endemic pleural disease associated with exposure to mixed fibrous dust in Turkey. *Science*. 1982, **216** : 518-520.

SEBASTIEN P, BIGNON J, BARIS YI, AWAD L, PETIT G. Ferruginous bodies in sputum as an indication of exposure to airborne mineral fibers in the mesothelioma villages of Cappadocia. *Arch Environ Health.* 1984, **39** : 18-23.

SEBASTIEN P, GAUDICHET A, BIGNON J, BARIS YI. Zeolite bodies in human lungs from Turkey. *Lab Invest*. 1981, **216** : 1410-1414.

SELZUK ZT, COPLU L, EMRI S, KALYONCY AF, SAHIN AA, BARIS YI. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest.* 1992, **102** : 790-796.

SICHLETIDIS L, DASKALOPOULOU E, CHLOROS D, VLAGHOGIANNIS E, VAMVALIS C. Pleural plaques in a rural population in Central Macedonia, Greece. *Med Lav*. 1992, **83** : 259-265.

SICHLETIDIS L, DASKALOPOULOU E, TSAROU V, PNEVMATIKOS I, CHLOROS D, VAMVALIS C. Five cases of pleural mesothelioma with endemic pleural calcifications in a rural area in Greece. *Med Lav*. 1992, **83** : 326-329.

SIEMIATYCKI J. Health effects on the general population : mortality in the general population in asbestos mining areas. *In* : *Proceeding of the World Symposium on Asbestos*. Montreal : Canadian Asbestos Information Center, 1983 : pp 337-348.

TETA MJ, LEWINSOHN HC, MEIGS JW, VIDONE RA, MAWED LZ, FLANNERY JT. Mesothelioma in Connecticut, 1955-1977. *J Occup Med.* 1983, **33** : 15-19.

VIANNA NJ, MASLOWSKY J, ROBERTS S, SPELLMAN G, PATTON RB. Malignant mesothelioma : epidemiologic patterns in New York State. *NY State J Med.* 1981, **5** : 735-738.

VIANNA NJ, POLAN AK. Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in females. *Lancet*. 1978, **I** : 1061-1063.

WAGNER JC, SLEGGS CA, MARCHAND P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960, **17** : 260-271.

WEBSTER I. Asbestos and malignancy. *South Afr Med J.* 1973, **47** : 165-171.

YAZICIOGLU S, ILÇAYTO R, BALCI K, SAYLI BS, YORULMAZ B. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax.* 1980, **35** : 564-569.

YAZICIOGLU S, OKTEM K, ILÇAYTO R, BALCI K, SAYLI BS. Association between malignant tumors of the lungs and pleura and asbestosis. A retrospective study. *Chest.* 1978, **73** : 52-56.

8 Evolution de l'incidence du mesotheliome dans differents pays

1. Intérêt

2. Le développement de la pandémie de mésothéliome

2.1. L'incidence de base dans les populations sans exposition connue
2.2. L'augmentation de l'incidence du mésothéliome chez les hommes dans plusieurs pays industrialisés (France exceptée)
2.3. Evolution de l'incidence de mésothéliome chez les femmes dans plusieurs pays industrialisés (France exceptée)

2.3.1. Considérations méthodologiques
2.3.2. Evolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés

2.4. Evolution récente de l'incidence du mésothéliome chez les sujets jeunes des pays industrialisés

2.4.1. Considérations méthodologiques
2.4.2. Données concernant l'évolution de l'incidence des mésothéliomes précoces dans les pays industrialisés

2.5. La situation en France

2.5.1. Considérations méthodologiques
2.5.2. Evolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre (1968-1992)

2.5.3. Estimation de l'incidence du mésothéliome de la plèvre et de son évolution récente (1979-1990)
2.5.4. Estimation du nombre actuel de décès attribuables à l'amiante en France

3. Synthèse des données concernant l'évolution de l'incidence du mésotheliome dans différents pays

3.1. Apports et limites de l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome
3.2. La situation française

Références bibliographiques

8 Evolution de l'incidence du mésothéliome dans différents pays

1. Intérêt

Le mésothéliome, surtout dans sa forme pleurale qui est la plus fréquente, est considéré comme un « marqueur » de l'exposition à l'amiante. A ce titre, l'analyse de son évolution temporelle, associée à celle de l'usage de l'amiante, peut apporter des informations importantes dans deux domaines complémentaires :

- elle peut confirmer le rôle majeur de l'amiante dans le développement de ces tumeurs ;

- elle peut permettre d'évaluer, de façon indirecte, le risque potentiellement attaché à diverses situations d'exposition à l'amiante, professionnelles et non-professionnelles (voir Chapitre 5).

L'étude du mésothéliome, de ce point de vue, est un outil précieux (malgré de nombreuses difficultés que nous envisagerons), plus aisé à utiliser dans cette optique que les autres pathologies induites par l'amiante, pour plusieurs raisons :

- hormis l'exposition à l'amiante (et à d'autres fibres, comme l'érionite (Baris *et al.*, 1979), aucun autre facteur causal n'est établi, ni même soupçonné de façon convaincante ;

- sa fréquence « spontanée » est très faible, comme on le verra plus loin ;

- il est soupçonné de pouvoir être provoqué par des expositions faibles (voire très faibles) et sporadiques (Chapitre 7), ce qui constitue un sujet d'inquiétude majeur du fait de sa quasi-ubiquité dans l'environnement des pays industrialisés ;

- l'interprétation de son évolution n'est pas, du fait de son étiologie mono-factorielle, gênée par l'existence d'autres facteurs causaux, comme pour le cancer du poumon ;

- son enregistrement, malgré de nombreuses difficultés, est certainement plus fiable que celui de l'asbestose ; de plus cette dernière pathologie est plutôt considérée comme associée à des expositions élevées ;

- on ne dispose pas, pour les autres marqueurs (radiologiques et biologiques) d'exposition à l'amiante de données suffisamment fiables, standardisées et représentatives sur une période suffisante dans différentes régions du monde.

Dans ce chapitre, nous rappellerons les faits essentiels qui caractérisent la véritable pandémie de mésothéliome dans les pays industrialisés, en association avec l'usage massif de l'amiante dans ces pays. Nous tenterons également d'analyser ce que ces données permettent de comprendre concernant les risques attachés aux diverses situations d'exposition, notamment non professionnelles, dans ces pays. Nous préciserons aussi la situation de la France concernant le développement de l'épidémie de mésothéliomes (on peut considérer que les termes de « pandémie » et « d'épidémie » sont pleinement justifiés eu égard à la rapidité de l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans tous les pays où on dispose de données

raisonnablement fiables avec un recul suffisant pour pouvoir en juger, comme on le verra dans ce chapitre).

2. Le développement de la pandémie de mésothéliome

2.1. L'incidence de base dans les populations sans exposition connue

Bien qu'un enregistrement relativement fiable de l'incidence des mésothéliomes n'existe que dans peu de pays et seulement depuis une époque récente pour la plupart d'entre eux, diverses indications semblent montrer que cette pathologie a toujours existé, avant même le début de l'utilisation industrielle de l'amiante à la fin du XIXème siècle (et qui est restée à un faible niveau jusqu'à la Première Guerre mondiale). Comme le fait remarquer McDonald (1993), la question de savoir s'il existe une incidence « de fond » (« background incidence »), et de quel niveau, est primordiale, non pas pour estimer le risque associé à des conditions spécifiques d'exposition à l'amiante, mais pour évaluer le « risque attribuable » à l'exposition à l'amiante au niveau populationnel. En effet, pour pouvoir quantifier une éventuelle augmentation de l'incidence des mésothéliomes dans une population, il faut pouvoir comparer cette incidence à un moment donné à un taux de référence considéré comme le taux de base.

McDonald (1993) a colligé des éléments historiques montrant que ce qui serait aujourd'hui reconnu comme des cas de mésothéliome de la plèvre, ont été rapportés à partir de 1767 où Lieutaud a décrit deux tumeurs de la plèvre dans une série de 3 000 autopsies. De nombreux cas et d'importantes séries autopsiques ont été régulièrement publiées dans des journaux médicaux à partir de 1870. Selon McDonald (1993), durant cette période, on signale environ 1 cas de mésothéliome de la plèvre pour 1 000 autopsies en Europe et en Amérique du Nord ; le ratio hommes-femmes est de 1,8 et une augmentation régulière de la fréquence avec l'âge est rapportée (McDonald et McDonald, 1991). Malheureusement ces données historiques, si elles permettent de considérer que le mésothéliome a vraisemblablement toujours existé, ne donnent pas d'indication sur les taux d'incidence.

Plusieurs auteurs, en se basant sur des méthodes différentes extrapolation rétrospective de l'évolution des taux de mortalité en Europe et en Amérique (McDonald *et al.*, 1989), analyse des taux d'incidence estimés à partir de programme de surveillance des cancers aux USA (McDonald et McDonald, 1991b), analyse des données du Registre des Cancers de Los Angeles (Peto *et al.*, 1981), arrivent à des résultats concordants, qui n'ont pas fait, à notre connaissance, l'objet d'une remise en cause. L'incidence annuelle « de base », c'est-à-dire dans les populations sans exposition connue à l'amiante, serait d'environ 1 cas par million d'habitants dans les pays industrialisés, la fréquence étant égale chez les hommes et les femmes. Ce résultat est particulièrement important pour l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome en relation avec l'exposition à l'amiante.

Dans ce qui suit, nous avons séparé l'analyse de l'incidence du mésothéliome chez les hommes et chez les femmes. En effet, tous les auteurs considèrent que le poids des expositions professionnelles à l'amiante est tellement élevé chez les hommes des pays industrialisés, qu'il est impossible de pouvoir discerner dans les données d'incidence qui les concernent une composante qui pourrait être liée aux expositions environnementales passives intra-murales et urbaines. Par contre, comme on le verra, certains auteurs (HEI-AR, 1991 ; McDonald, 1985) considèrent qu'il est possible parmi les femmes, moins fréquemment exposées dans des circonstances professionnelles, de tenter d'évaluer l'impact d'une composante environnementale passive intra-murale et urbaine. Nous tenterons à notre tour un

tel exercice, en le complétant par l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome parmi les sujets jeunes.

2.2. L'augmentation de l'incidence du mésothéliome chez les hommes dans plusieurs pays industrialisés (France exceptée)

La production et l'utilisation à large échelle de l'amiante à des fins industrielles a commencé dans les pays industrialisés à partir des années 20 (McDonald, 1993). Il a donc fallu, en raison du temps de latence médiane située entre 30 et 40 ans (McDonald et McDonald, 1991a) attendre les années 50 pour que l'élévation de l'incidence attribuable à cette utilisation soit détectable. C'est de fait à cette période que les premiers cas attribués à l'amiante ont été rapportés (McDonald, 1985), la publication de Wagner *et al.* en 1960 qui montrait une forte sur-incidence de mésothéliomes associée à l'exploitation de mines de crocidolite en Afrique du Sud marquant une étape décisive dans la reconnaissance internationale du phénomène.

Si on veut évaluer le rôle de l'amiante dans l'évolution globale de l'incidence des mésothéliomes, l'analyse de l'augmentation de celle-ci parmi la population masculine des pays industriels est l'indicateur le plus pertinent. En effet, comme on l'a vu (Chapitre 7), l'immense majorité des mésothéliomes attribués à une exposition connue à l'amiante concerne des situations d'exposition professionnelle, qui correspondent vraisemblablement à des métiers majoritairement masculins, du moins pour les périodes considérées. Se restreindre aux pays industrialisés, outre le fait que c'est dans ceux-ci que l'amiante a été massivement utilisé, et qu'ils sont les seuls à disposer des données adéquates (du moins certains d'entre eux), évite pour l'essentiel le problème des expositions environnementales « naturelles » d'origine géologique, qui correspond à des situations très particulières (Chapitre 7).

Globalement, on considère que l'incidence parmi les hommes des pays industrialisés augmente de 5 à 10 % par an depuis les années 50, et peut-être plus précocement (McDonald, 1993). Ce résultat a été établi par plusieurs auteurs, et une synthèse très complète des données qui ont permis cette évaluation a été réalisée dans le cadre de rapport de l'HEI-AR (1991), dont nous rappellerons les éléments essentiels. Nous compléterons plus loin (2.5) ces données par celles qui concernent spécifiquement la France.

Le Tableau 1, qui est compilé à partir des données présentées dans le rapport de l'HEIR-AR (1991) synthétise les principales données concernant l'évolution des taux d'incidence chez les hommes dans plusieurs pays ou régions où des données sont disponibles avec un recul suffisant.

Tableau 1 : Augmentation de l'incidence des mésothéliomes chez les hommes dans plusieurs pays ou régions industrialisés (d'après HEI-AR 1991).

Référence	Pays/Région	Périodes	Age	Incidence par million	Site anatomique	Incidence/Mortalité
McDonald 1985	USA	1970	Tous	5,0	Tous	Incidence
		1980		15,0		
Connelly *et al.* 1987	USA	1973	Tous	5,1	Plèvre	Incidence
		1982		11,0		
Spirtas *et al.* 1986	USA	1973-80	15 +	accroissement moyen annuelde 12 %	Plèvre	Incidence
Jones *et al.* 1988	Grande-Bretagne	1968-71	Tous	4,9	Tous	Incidence
		1980-83		15,3		
Anderson & Olsen 1985	Danemark	1943-47	Tous	1,5	Tous	Incidence
		1978-80		14,7		
Mowe 1982	Norvège	1970-74	15 +	4,5	Tous	Incidence
		1975-79		7,4		
Meijers *et al.* 1990	Pays-Bas	1970-78	Tous	10,8	Plèvre	Mortalité
		1979-87		20,8		
Musk *et al.* 1989	Australie	1947-59	35 +	< 1,0	Tous	Incidence
		1979-80		28		
Ferguson 1989	Australie	1982	20 +	23,1	Tous	Incidence
		1986		28,9		
NIOSH 1990	Australie	1982	20 +	22,2	Tous	Incidence
		1988		32,5		
Armstrong *et al.* 1984	Western Australia	1960-64	35 +	6,0	Tous	Incidence
		1980-82		66,0		
Zwi *et al.* 1989	Af. Sud (« blancs »)	1976	15 +	27,6	Tous	Incidence
		1982		40,5		

Les données présentées dans le Tableau 1 présentent quelques différences de nature : les périodes et les âges pris en compte varient d'une étude à l'autre, de même que les populations de référence utilisées pour calculer les taux standardisés ; certaines données concernent tous les sites de mésothéliomes (plèvre, péritoine, autres), d'autres uniquement la plèvre ; enfin, si toutes proviennent de données d'incidence (à l'exception des données des Pays-Bas, qui reposent uniquement sur les certificats de décès), la qualité du processus de certification du diagnostic de mésothéliome, dont on sait combien il est difficile, est variable d'une étude à l'autre. Enfin, il faut interpréter avec prudence des différences faibles de taux, en raison de fluctuations aléatoires dans le contexte d'un événement qui, même dans les régions de forte incidence, reste rare.

Il se dégage cependant des données réunies un profil remarquablement comparable d'un pays à l'autre : les taux d'incidence qui ont pu être établis avant 1950 étaient tous bas (1,5/million/an au Danemark en moyenne pour la période 1943-47 ; inférieur à 1/million/an en Australie en moyenne pour la période 1947-59), même s'il est vraisemblable que la détection de cette tumeur au diagnostic difficile était alors moins efficace que dans les périodes plus récentes. L'augmentation relative dans tous les pays a été jusqu'aux années

80 comparable, de l'ordre de 5 à 10 % environ par an. Il est donc justifié de parler de véritable « pandémie » quand on parle de l'évolution du mésothéliome, même si certains auteurs (McDonald, 1993) considèrent qu'une partie de l'accroissement observé est liée à une meilleure détection des cas du fait d'une plus grande attention portée à ces tumeurs et de l'amélioration des techniques diagnostiques.

Diverses observations complémentaires peuvent être faites. En premier lieu, il faut signaler que dans plusieurs des études utilisées par cette analyse, il a été observé dans les années 70 et 80, une incidence ou une mortalité par mésothéliome particulièrement élevée dans les régions côtières industrielles (notamment du fait de la présence d'une industrie de la construction et de la réparation navale, forte utilisatrice d'amiante) et les régions possédant une industrie de l'amiante (Connelly *et al.*, 1987 ; Meijiers *et al.*, 1990 ; McDonald et McDonald, 1977 ; Enterline et Henderson, 1987), ce qui conforte l'attribution de la pandémie aux expositions d'origine professionnelle, et celles qui en sont directement dérivées (expositions para-professionnelles et environnementales liées à une source industrielle).

La seconde observation concerne les taux particulièrement élevés observés en Australie et en Afrique du Sud, de loin les plus importants parmi les pays industrialisés, qui s'expliquent vraisemblablement par l'utilisation généralisée de crocidolite dont ces deux pays sont producteurs, et dont la puissance étiologique est très élevée vis-à-vis du mésothéliome (McDonald, 1993 ; McDonald et McDonald, 1991a ; HEI-AR, 1991 ;McDonald *et al.*, 1983a ; Peto *et al.*, 1985 ; McDonald *et al.*, 1983b ; Newhouse et Thompson, 1965 ; Bohlig *et al.*, 1970)(Remarque : les taux élevés des Pays-Bas sont d'interprétation difficile, car ils reposent uniquement sur les certificats de décès, dont on sait qu'ils surestiment systématiquement l'incidence de mésothéliome, dans des proportions variant d'un pays à l'autre ; voir plus loin : 2.5.1).

Enfin, il faut noter que la dynamique de l'accroissement de l'incidence du mésothéliome parmi les hommes des pays industrialisés est globalement en relation étroite, avec un décalage d'environ 30 à 40 ans, avec les quantités d'amiante importées et/ou utilisées dans ces pays, malgré certaines différences concernant les périodes et la nature des fibres concernées (Chapitre 2).

Des projections ont été faites par plusieurs auteurs pour différents pays, afin d'apprécier l'évolution future de la pandémie de mésothéliome. Dans l'ensemble, elles considèrent que l'impact des expositions passées à l'amiante continuera à provoquer l'augmentation de l'incidence et de la mortalité par mésothéliome parmi les hommes des pays industrialisés pendant plusieurs décennies (HEI-AR, 1991 ; Peto *et al.*, 1995 ; Gilg et Valleron, 1996 ; Goldberg *et al.*, 1996).

2.3. Evolution de l'incidence de mésothéliome chez les femmes dans plusieurs pays industrialisés (France exceptée)

2.3.1. Considérations méthodologiques

Comme cela a été souligné dans le Chapitre 7, il n'existe aucune donnée épidémiologique directe qui permette actuellement de juger d'un effet cancérigène des expositions à l'amiante de type « intra-mural » et dans l'environnement urbain, pour des raisons méthodologiques qui ont été détaillées dans ce chapitre.

Faute de données « directes », on peut utiliser les données disponibles concernant l'évolution de l'incidence des mésothéliomes dans les pays industrialisés (du moins ceux qui possèdent de telles données), qui sont ceux qui sont concernés le plus fortement et depuis le plus longtemps par de telles expositions, pour tenter de vérifier l'existence (et l'ampleur, le cas échéant), d'un risque qui y serait associé. S'il s'agit d'une démarche classique en épidémiologie, il n'en faut pas moins attirer l'attention sur les limites d'un tel exercice. En effet, outre la validité intrinsèque de telles données, l'analyse de l'évolution du taux d'incidence ou de mortalité (c'est-à-dire de données « agrégées » au niveau d'une population), ne permet qu'une analyse « écologique » et ne peut remplacer, comme cela a été souligné à plusieurs reprises, l'observation au niveau individuel, qui seule permet de tenir compte de divers facteurs de variabilité, notamment pour ce qui concerne les différentes sources d'exposition à l'amiante (professionnelles, para-professionnelles, etc.). Néanmoins, les analyses écologiques peuvent permettre d'établir, ou de réfuter, avec plus ou moins d'assurance, des hypothèses : on peut mettre à l'épreuve ces hypothèses en regardant s'il existe, au niveau de populations considérées dans leur ensemble, des observations qui les renforcent ou, au contraire, les infirment.

Dans le problème qui nous occupe ici, l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés est sans doute une démarche appropriée dans ce sens, malgré ses limites sur lesquelles nous reviendrons.
Cette démarche repose sur les données suivantes, qui sont toutes considérées comme fermement établies :

- en l'absence d'expositions spécifiques à l'amiante, il existe dans tous les pays une incidence de base du mésothéliome, estimée à environ 1 cas par million d'habitants (voir : 2.1) ;

- on ne trouve pas, pour une fraction plus ou moins importante des cas de mésothéliome (Gardner et Saracci, 1989), de notion d'exposition à une source identifiée d'amiante (professionnelle ou autre) ; ceci peut être interprété de deux façons : - il s'agit d'une exposition « occulte » à une source spécifique non reconnue (voir Chapitre 5) ; - il s'agit d'un mésothéliome occasionné par une exposition environnementale passive intra-murale et urbaine ;

- il n'existe pas de différence de « susceptibilité » au mésothéliome entre hommes et femmes, ni spontanément, ni en cas d'exposition à l'amiante, et dans des circonstances d'expositions purement environnementales, l'incidence est identique dans les deux sexes (le sex-ratio est de 1) ;

- le temps de latence du mésothéliome occasionné par une exposition à l'amiante ne dépend pas de l'âge où est survenue celle-ci, et se situe entre 30 et 40 ans en moyenne (seul 5 à 10 % des cas ont un temps de latence inférieur à 20 ans, et pratiquement aucun un temps de latence inférieur à 14 ans (McDonald et McDonald, 1991a).

Les deux derniers points sont établis notamment par les résultats des études concernant le risque de mésothéliome associé aux expositions environnementales « naturelles » (voir Chapitre 7) et on peut les résumer en disant que l'on considère que l'observation dans une population d'un sex-ratio proche de 1 et d'un âge moyen d'incidence faible (comprenant notamment des cas survenant avant l'âge de 40 ans), est la signature d'une exposition environnementale non occasionnée par des expositions professionnelles.

Par contre, on ignore si des expositions précoces sont susceptibles d'augmenter le risque de mésothéliome, et si des expositions de niveau « faible » sont susceptibles d'augmenter le temps de latence moyen ; ces deux points ont une importance considérable pour l'interprétation de l'évolution des taux d'incidence, comme on le verra.

Considérant certains de ces faits, et en se fondant sur la fréquence beaucoup plus faible des expositions d'origine professionnelles chez les femmes comparativement aux hommes dans les pays industrialisés, McDonald (1985) a proposé un modèle conceptuel formalisé, destiné à évaluer diverses hypothèses concernant le rôle des différentes sources potentielles d'exposition à l'amiante dans l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans les pays industrialisés (Figure 1).

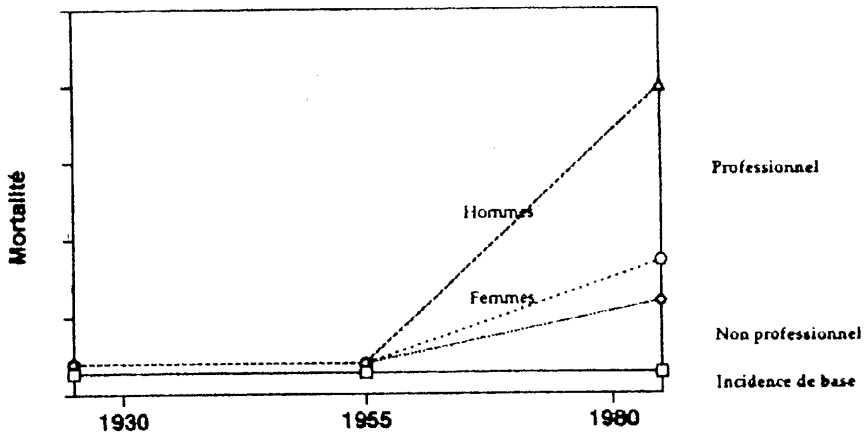


Figure 1 : Modèle de Mc Donald concernant l'évolution de la mortalité par mésothéliome selon le rôle de différentes sources d'exposition à l'amiante

Ce modèle a été proposé pour l'interprétation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome : cependant, pour des raisons analysées plus loin, on peut considérer que, malgré les écarts importants concernant la valeur absolue des taux entre mortalité évaluée par les certificats de décès et incidence véritable, les tendances temporelles de mortalité sont un bon reflet de la dynamique de l'épidémie de mésothéliome associée à l'amiante (voir plus loin, 2.5.1) ; c'est pourquoi le modèle de McDonald peut être utilisé pour interpréter l'évolution des taux d'incidence.

Ce modèle propose des prédictions fondées sur le constat d'une très forte augmentation de l'utilisation de l'amiante dans les pays industrialisés entre les années 20 et les années 50, et sur le rôle respectif sur la survenue de mésothéliome de diverses sources d'expositions, regroupées en quatre catégories : expositions à l'amiante d'origine professionnelle, d'origine para-professionnelle et domestique, d'origine environnementale, le quatrième groupe correspondant à l'incidence de base (mésothéliomes de cause inconnue, non attribuables à l'exposition à l'amiante).

Certaines prédictions basées sur le modèle de McDonald ont été vérifiées de façon bien établie :

- avant l'exploitation commerciale de l'amiante, l'incidence du mésothéliome est faible (voir Tableau 1 pour les hommes) et d'un niveau comparable dans les deux sexes (voir plus loin) : ceci est représenté partie gauche de la courbe ;

- en relation avec le développement de l'utilisation de l'amiante à partir des années 20, l'incidence du mésothéliome augmente chez l'homme du fait des expositions professionnelles avec un décalage de trente à quarante ans du fait de la latence, c'est-à-dire à partir des années 50 environ (voir Tableau 1).

- au fur et à mesure que l'effet des expositions professionnelles se réalise (à partir des années 50), les taux d'incidence chez l'homme augmentent progressivement par rapport à celui des femmes, beaucoup moins fréquemment exposées dans des circonstances professionnelles (voir plus loin les données correspondantes) ; c'est ce qui est représenté par l'évolution des courbes du modèle à partir de 1955.

Parmi les prédictions qu'il est possible de faire à partir du modèle de McDonald, trois sont d'un intérêt particulier ici :

- un effet éventuel des expositions environnementales passives intra-murales et urbaines devrait se traduire par une augmentation des taux d'incidence chez les femmes, en relation avec l'utilisation intensive de l'amiante dans la construction des bâtiments à partir des années 60 et des expositions urbaines associées (auxquelles s'ajoutent les autres sources d'exposition urbaine), ces expositions concernant vraisemblablement les femmes autant que les hommes ;

- les expositions environnementales passives intra-murales et urbaines se produisant, pour beaucoup d'entre elles, à un âge plus précoce que les expositions d'origine professionnelle (exposition urbaine, fréquentation de locaux scolaires, voire habitation dans des bâtiments contenant de l'amiante : voir Tableau 1, Chapitre 5), on devrait observer à partir des années 90, la survenue de mésothéliomes à un âge plus précoce.

- un effet des expositions environnementales passives intra-murales et urbaines devrait se traduire par une augmentation graduelle de la fréquence des mésothéliomes pour lesquels aucune notion d'exposition à des sources spécifiques n'est retrouvée ; un tel phénomène serait la traduction de l'élévation de l'incidence des cas « non professionnels » de la Figure 1. On peut cependant, provisoirement, mettre de côté cette hypothèse qui est à l'heure actuelle invérifiable, faute de données adéquates. Ainsi, Gardner et Saracci (1989), qui ont compilé les études cas-témoins et les études de cas publiées jusqu'en 1987 qui fournissaient des informations sur la proportion de cas sans exposition à l'amiante connue après enquête individuelle, montrent que celle-ci varie de 3 à 94 % selon les études, sans aucune relation avec la période d'observation correspondante. Cette très forte variabilité s'explique essentiellement par la différence de qualité de la procédure de recherche de la notion d'exposition dans les études comparées, ainsi que par l'hétérogénéité de la distribution des expositions professionnelles et para-professionnelles au sein des populations où ces études ont pris place. Depuis la publication de Gardner et Saracci, aucune série de données suffisamment comparables pour juger de l'évolution de la fréquence des mésothéliomes sans exposition à l'amiante connue n'a été publiée, à notre connaissance. De plus, en raison du temps de latence du mésothéliome, il est certainement encore trop tôt pour déceler une éventuelle tendance à l'augmentation de cette fréquence (voir plus loin).

Soulignons d'emblée que les deux premières hypothèses (que nous allons tenter d'évaluer) sont discutables et présentent certaines difficultés : (i) on ne peut pas considérer que les femmes, ni dans les décennies écoulées, ni aujourd'hui ne sont exposées à l'amiante que du fait de circonstances environnementales passives intra-murales et urbaines : une fraction d'entre elles a travaillé (et travaille encore) dans des professions exposées, sans même évoquer les expositions féminines para-professionnelles ; malheureusement, on ne dispose pas de données fiables, à notre connaissance, sur la proportion de femmes exposées dans des circonstances professionnelles et para-professionnelles dans les 30 à 40 dernières années (à titre d'illustration, une étude cas-témoins française en population, non encore publiée, indique une proportion de 4 % de témoins femmes, d'une moyenne d'âge de 64 ans, ayant été exposées professionnellement dans leur vie ; mais ce chiffre repose sur un très petit nombre de sujets (Iwatsubo *et al.*, 1996)), alors qu'une augmentation de l'incidence du mésothéliome chez les femmes est attendue dans le cadre du modèle de Mc Donald du fait de ce type d'exposition. Une augmentation modeste de l'incidence chez les femmes sera donc difficile à interpréter, en l'absence d'une estimation raisonnablement valide de la composante de cette augmentation attribuable aux expositions professionnelles et para-professionnelles ; (ii) les données d'incidence ou de mortalité par mésothéliome les plus récentes datent du début des années 90, ce qui représente un recul vraisemblablement insuffisant pour que l'impact éventuel des expositions passives intra-murales et urbaines puisse déjà être observé sur l'incidence ou la mortalité par mésothéliome chez les femmes, d'autant plus qu'on ne peut exclure l'hypothèse d'un temps de latence plus long dans le cas d'expositions de faible intensité, comme cela a été rappelé plus haut ; de plus, il est raisonnable de penser (malgré toutes les incertitudes concernant l'effet des faibles niveaux d'exposition), que le risque de mésothéliome est moins élevé lorsque les expositions sont faibles, rendant encore plus difficile l'observation d'un effet éventuel des expositions passives intra-murales et urbaines.
Malgré ces difficultés, le groupe d'experts ayant rédigé le rapport HEI-AR déjà cité (1991), a analysé l'évolution de l'incidence chez les femmes dans différents pays, afin de valider ces hypothèses. Nous en présentons les éléments essentiels.

2.3.2. Evolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés

Le Tableau 2, tout comme le Tableau 1 concernant les hommes, est compilé à partir de données présentées dans le rapport HEI-AR.

Les données présentées ici appellent les mêmes remarques que celles du Tableau 1 concernant les différences de périodes, d'âge, de population, de référence, les fluctuations aléatoires d'un événement encore plus rare que parmi les hommes, etc. On peut d'autre part penser que l'incidence du mésothéliome est sous-estimée comparativement à celle des hommes, du fait d'un moins bon diagnostic, comme cela a été observé en France (Iwatsubo *et al.*, 1995) ; cependant ceci ne devrait pas influencer sensiblement l'étude des tendances temporelles.

A ces nuances près, on peut remarquer que globalement, le tableau d'ensemble est remarquablement cohérent pour ce qui concerne le ratio hommes/femmes, qui augmente partout pendant les périodes concernées, confirmant ainsi l'hypothèse du rôle majeur des expositions professionnelles dans le cadre du modèle de Mc Donald (voir plus haut). On note deux exceptions à cette règle : en Australie pendant la période 1982-1986, où le ratio passe de 8.2 à 6.1, mais ceci n'est pas confirmé quand on considère deux années supplémentaires, le ratio remontant alors à 9.8 ; en Afrique du Sud, pendant la période 1976-1982, où le ratio diminue de moitié : cette observation est difficilement explicable, et tient peut-être à la

brièveté de la période d'observation, qui prend mal en compte les fluctuations aléatoires de la survenue d'une tumeur rare, notamment chez les femmes.

Tableau 2 : Evolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes, et comparaison avec l'incidence chez les hommes, dans plusieurs pays ou régions industrialisés (HEI-AR, 1991).

Référence	Pays/ Région	Périodes	Age	Incidence par million	Ratio H/F	Site	Incidence/Mortalité
McDonald 1985	USA	1970	Tous	< 2.0	> 2 6	Tous	Incidence
		1980		2.5			
Connelly *et al.* 1987	USA	1973	Tous	< 2.0	> 2	Plèvre	Incidence
		1982	< 2.0	> 5.5			
Spirtas *et al.* 1986	USA	1973-80	15 +	pas d'augmentation	-	Plèvre	Incidence
Jones *et al.* 1988	Grande-Bretagne	1968-71	Tous	1.5	3.3	Tous	Incidence
		1980-83		3.2	4.8		
Anderson & Olsen, 1985	Danemark	1943-47	Tous	< 1.0	> 1.5	Tous	Incidence
		1978-80		7.0	2.1		
Mowe 1982	Norvège	1970-74	15 +	1.1	4.1	Tous	Incidence
		1975-79		1.3	5.7		
Meijers *et al.* 1990	Pays-Bas	1970-78	Tous	2.5	4.3	Plèvre	Mortalité
		1979-87		3.6	5.8		
Musk *et al.* 1989	Australie	1947-59	35 +	< 1.0	1	Tous	Incidence
		1979-80		4.0	7		
Ferguson 1989	Australie	1982	20 +	2.8	8.2	Tous	Incidence
		1986		4.7	6.1		
NIOSH 1990	Australie	1982	20 +	2.6	8.5	Tous	Incidence
		1988		3.3	9.8		
Armstrong *et al.* 1984	Western Australia	1960-64	35 +	0	~ 6	Tous	Incidence
		1980-82		7	9.4		
Zwi *et al.* 1989	Af. Sud (« blancs »)	1976	15 +	3.9	7	Tous	Incidence
		1982		12.7	3.2		

Concernant les tendances évolutives de l'incidence du mésothéliome féminin, on constate une discordance entre l'Amérique du Nord, où aucune augmentation n'est observée depuis 1970 (une étude canadienne dont les données ne figurent pas dans le Tableau 2, ne montre pas non plus d'augmentation de l'incidence du mésothéliome chez les femmes pendant la période 1966-1983 au Canada (McDonald *et al.*, 1989), et les pays européens où l'incidence a partout augmenté (sauf en Norvège pendant la période 1970-1979). Une des explications possibles de cette discordance serait que la fréquence des expositions d'origine professionnelle est différente chez les femmes américaines, qui travailleraient moins fréquemment que les européennes dans des emplois exposés à l'amiante ; cette hypothèse n'est pas étayée par les données globales concernant la démographie professionnelle, comme le montre le Tableau 3, qui fait apparaître que la proportion des femmes qui ont une activité professionnelle est plus

élevée aux USA que dans les pays de la CEE : ainsi cette proportion est plus élevée qu'en Grande-Bretagne et qu'en France (où la mortalité par mésothéliome a également augmenté entre 1968 et 1992, voir plus loin). Nous n'avons pu, dans le délai imparti pour la préparation de ce rapport, rechercher s'il existe des données plus détaillées pour vérifier cette hypothèse.

Tableau 3 : Taux d'activité des femmes dans divers pays occidentaux (Bouvier-Colle, 1996).

Pays	Part des femmes dans la population active (p. 100)	Taux d'activité[1]	
		Femmes (p. 100)	Hommes (p. 100)
Suède	48.0	80.1	84.4
Etats-Unis	44.5	66.9	85.5
France	42.5	55.7	75.4
Royaume-Uni	42.1	63.5	87.2
Japon	40.1	58.4	87.1
CEE	39.4	52.1	80.3
RAF	39.1	54.4	82.6
Italie	36.2	43.9	78.8
Espagne	33.8	39.4	77.3

1. Rapport de la population active à la population de 15 à 64 ans

Une autre explication possible pourrait être que les niveaux d'exposition dans les bâtiments contenant de l'amiante sont plus élevés en Europe, et/ou que ceux-ci contiendraient proportionnellement plus de fibres de type amphibole ; là non plus, nous n'avons pas eu le temps de rechercher s'il existe des données confortant cette hypothèse.

Dans l'ensemble, on peut dire que le modèle de Mc Donald est globalement confirmé pour ce qui concerne les femmes, chez lesquelles l'incidence du mésothéliome a augmenté durant les dernières décennies, mais de façon nettement moindre que chez les hommes. Le Danemark et l'Australie, qui disposent des données sur les périodes les plus anciennes apportent des informations complémentaires : au Danemark, l'incidence chez les femmes a augmenté de façon nette à partir de la période 1963-67, alors que l'augmentation s'accélère fortement chez les hommes dès la période 1958-1962 (Anderson et Olsen, 1985) ; en Australie l'accélération se produit dans la période 1974-1978 chez les femmes, et dès la période 1969-1973 chez les hommes (Musk *et al.*, 1989).

Un point d'intérêt particulier est d'essayer d'évaluer la part de l'augmentation des mésothéliomes féminins, quand elle est observée, qui serait attribuable à des expositions professionnelles et para-professionnelles, et celle qui pourrait être mise au compte des expositions passives intra-murales et urbaines. Ceci n'est pas évidemment possible de façon directe, mais on peut s'appuyer sur des arguments indirects provenant de la synthèse des données du Tableau 2.

Dans le Tableau 4, on a résumé les informations des Tableaux 1 et 2, en rappelant les périodes d'observation, et en calculant pour les hommes et les femmes, le facteur multiplicatif entre les bornes de ces périodes (taux d'incidence en fin de période divisé par le taux en début de période) ainsi que le pourcentage moyen d'accroissement annuel (facteur multiplicatif de la

période à la puissance 1/n, où n est le nombre d'années de la période ; on soustrait 1 du résultat). Les données danoises et australiennes ont été découpées en plusieurs périodes pour faciliter les comparaisons d'un pays à l'autre pour des périodes voisines.

Tableau 4 : Evolution comparée de l'incidence du mésothéliome chez les hommes et les femmes dans plusieurs pays ou régions industrialisés

Référence	Pays/ Région	Périodes	Facteur multiplicatif pour la période		Pourcentage moyen accroissement annuel	
			Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
McDonald 1985	USA	1970-80	3	1	11.6	0
Connelly *et al.* 1987	USA	1973-82	2.1	1	8.5	0
Jones *et al.* 1988	Grande-Bretagne	1968-83	3.1	2.1	7.8	5
Anderson & Olsen 1985	Danemark	1943-80	9.8	7	6.3	5.3
		1943-67	6.6	3.2	8.1	4.9
		1968-80	1.13	1.4	1	2.8
Mowe 1982	Norvège	1970-79	1.65	1	5.7	0
Meijers *et al.* 1990	Pays-Bas	1970-87	1.9	1.4	3.8	2
Musk *et al.* 1989	Australie	1947-80	28	4	10	4.3
		1947-63	1	1	0	0
		1969-80	5.6	4	17	13.4
Armstrong *et al.* 1984	Western Australia	1960-82	11	7	11.5	9.2
Zwi *et al.* 1989	Af. Sud (« blancs »)	1976-82	1.47	3.2	6.6	21.4

Hormis l'absence d'augmentation de l'incidence des mésothéliomes féminins aux USA et Norvège, déjà notée, les données résumées dans le Tableau 4, montrent dans l'ensemble un remarquable parallélisme de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes et chez les hommes dans chaque pays. A l'exception des « blancs » d'Afrique du Sud (mais nous avons déjà souligné la fragilité de ces données du fait de la brièveté de la période d'observation), les pourcentages annuels d'accroissement sont moins élevés chez les femmes. Mais globalement, les différences entre hommes et femmes sont moins importantes dans le même pays, qu'elles ne le sont entre pays (pour les hommes comme pour les femmes). Une telle similitude de l'évolution pour les deux sexes dans chaque pays est indiscutablement le reflet de sources d'exposition similaires chez les hommes et chez les femmes. On peut donc considérer que, comme chez les hommes, la très forte majorité des cas de mésothéliome des femmes est attribuable à des expositions professionnelles, ainsi qu'aux expositions para-professionnelles qui leur sont très étroitement associées.

On dispose d'ailleurs d'autres indications en ce sens. Ainsi Gardner *et al.* (1985) notent une augmentation nette de l'incidence du mésothéliome péritonéal chez les femmes en Grande-Bretagne entre la période 1968-1971 et la période 1980-1982 : or on considère que cette localisation est associée à de fortes expositions de type professionnel (HEI-AR, 1991).

L'accroissement moins rapide de l'incidence du mésothéliome parmi les femmes est très vraisemblablement expliqué par la plus faible proportion d'entre elles qui occupent des emplois exposant à l'amiante, comparativement aux hommes.

Une autre observation intéressante est que la dynamique de l'épidémie de mésothéliome varie d'un pays à l'autre, dans l'ampleur comme dans les périodes considérées. Ainsi, on retrouve, pour la période 1969-1980, un accroissement annuel moyen particulièrement rapide en Australie, vraisemblablement dû à l'utilisation massive de la crocidolite après la deuxième guerre mondiale dans ce pays (une indication de même type est donnée pour l'évolution très forte du mésothéliome féminin en Afrique du Sud, autre « pays de crocidolite », pour la période 1976-1982, malgré les réserves déjà citées concernant ces données). Enfin, il est d'un intérêt particulier de remarquer qu'au Danemark, après une forte augmentation pendant la période 1943-1967, on observe un très net ralentissement de cette augmentation pour la période 1968-1980, qui ne peut s'expliquer que par une diminution de la fréquence et de l'intensité des expositions professionnelles du fait de mesures de protection des travailleurs dans ce pays.

Il est clair que la dynamique de l'épidémie de mésothéliomes masculins et féminins, est dans chaque pays, liée de façon étroite aux périodes de début de l'utilisation massive de l'amiante, comme l'ont noté de nombreux auteurs (McDonald, 1993 ; McDonald et McDonald, 1991b). L'exemple du Danemark montre également qu'il est possible de prendre des mesures permettant d'en diminuer fortement les conséquences pour la santé. Ceci a également été observé pour la période récente, dans d'autres pays : Australie, Afrique du Sud, notamment (HEI-AR, 1991).

Au total, l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés ne permet en aucune façon de distinguer une éventuelle composante environnementale passive intra-murale et urbaine. Il apparaît, comme pour les hommes, que la composante professionnelle et para-professionnelle représente un tel poids qu'un éventuel surcroît de cas imputables aux expositions passives intra-murales et urbaines est totalement indiscernable dans l'évolution de l'incidence du mésothéliome. Ceci ne signifie aucunement qu'un tel surcroît n'existe pas : il faut ainsi vigoureusement combattre l'idée que le ralentissement récent de l'augmentation de l'incidence du mésothéliome féminin dans certains pays serait une indication de l'absence de risque associé aux expositions intra-murales et urbaines : il est totalement impossible, en effet, comme nous l'avons dit, de distinguer une composante de ce type, ni dans l'interprétation de l'augmentation de l'incidence du mésothéliome féminin, ni dans l'interprétation de sa diminution.

2.4. Evolution récente de l'incidence du mésothéliome chez les sujets jeunes des pays industrialisés

2.4.1. Considérations méthodologiques

Comme on l'a vu, l'étude de l'évolution de l'incidence globale du mésothéliome féminin ne permet pas de juger d'une éventuelle composante liée aux expositions à l'amiante passives intra-murales et urbaines, le fait du poids écrasant des expositions professionnelles et para-professionnelles dans l'explication de la dynamique de l'épidémie de mésothéliome.

Une autre méthode peut être utilisée, en tenant compte du fait que le temps de latence du mésothéliome se situe entre 30 et 40 ans, exceptionnellement moins (McDonald et McDonald,

1991a). On peut faire l'hypothèse que les expositions passives intra-murales et urbaines à l'amiante pouvant commencer très tôt dans la vie (dès la naissance dans diverses situations : voir Chapitre 5), et que ce type d'exposition a commencé de façon importante dans les pays industrialisés dans les années 60, on pourrait commencer à observer une augmentation des cas de mésothéliome survenant à un âge précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 40 ou 45 ans, chez les hommes comme chez les femmes. Cette hypothèse est d'autant plus intéressante qu'il semble fermement établi que le mésothéliome est tout à fait exceptionnel dans l'enfance (moins de 1 cas pour 10 millions avant l'âge de 20 ans) et que les cas survenant avant cet âge ne sauraient être attribués à une exposition à l'amiante (McDonald, 1993) : une augmentation décelable de l'incidence du mésothéliome sans exposition connue à l'amiante avant l'âge de 45 ans, dans les pays industrialisés, serait donc un argument convaincant en faveur du rôle des expositions passives intra-murales et urbaines.

On peut en effet penser, en considérant la généralisation de l'utilisation de l'amiante dans la construction des bâtiments et pour divers usages pouvant entraîner le relargage de fibres d'amiante dans l'atmosphère urbaine, qu'une proportion importante de la population des pays industrialisés est soumise à des expositions de type passive intra-murale et urbaine depuis au moins le début des années 60 ; dans ces conditions, on peut espérer que le grand nombre de personnes exposées dans de telles circonstances pourrait compenser la faiblesse de l'excès de risque attendu du fait du bas niveau d'exposition, permettant ainsi de détecter une augmentation de l'incidence de mésothéliome précoce.

On dispose d'indications semblant montrer que des expositions à l'amiante ont pu exister de façon fréquente dans la population générale des pays industrialisés depuis au moins le début des années 60. Dans plusieurs séries d'autopsies « tout venant » réalisées dans les années 60 dans différents pays, on a observé des corps asbestosiques chez 20 à 50 % des sujets. Benarde (1991) dans une revue de littérature récente, rapporte que dès 1963, on a retrouvé des corps asbestosiques dans 26.4 % des poumons d'une série de 500 autopsies réalisées chez des personnes décédées à Cape Town (Afrique du Sud) d'une cause non associée à l'exposition à l'amiante (30 % chez les hommes, 20 % chez les femmes). Il cite d'autres résultats comparables obtenus en 1961 à Miami, et dans les années 60 à Montréal, Milan, Londres, Newcastle, Glasgow, Belfast, Dresde, Pittsburgh et Jérusalem. Um, en comparant des séries autopsiques réalisées à Londres entre 1936 et 1966 observe une proportion des échantillons de tissu pulmonaire contenant des corps asbestosiques augmentant progressivement chaque décennie, cette proportion étant de 0.3 % en 1936 et de 20 % en 1966 (Um, 1971).

Il faut cependant interpréter prudemment ces données. En effet, Langer *et al.* (1971, 1979), Selikoff et Hammond (1970), qui, dans la plus importante étude de ce type, ont trouvé des corps asbestosiques dans les poumons d'environ 45 % des sujets d'une série de 3000 autopsies concernant des sujets décédés à New York entre 1966 et 1968, observent que la fréquence et le nombre de corps asbestosiques sont étroitement associés à l'âge des sujets, augmentant régulièrement avec celui-ci (ainsi, un seul sujet parmi les 78 décès avant l'âge de 10 ans présente des corps asbestosiques), et à l'existence d'expositions professionnelles : ils n'observent aucune différence entre les sujets sans exposition professionnelle et les femmes sans profession ; la prévalence des corps asbestosiques est plus élevée chez les hommes (51.5 %) que chez les femmes (39 %).

Outre le fait que la présence de corps asbestosiques dans les séries autopsiques des années 60 semble donc surtout refléter des expositions d'origine essentiellement professionnelles, il

faut également considérer que les corps asbestosiques sont un marqueur très grossier de l'exposition (chapitre 4).

Finalement, il faut insister sur les limites de l'étude de l'évolution de l'incidence de mésothéliome précoce sans exposition connue à l'amiante. Tout d'abord rappelons qu'on ne dispose pas de données fiables permettant d'évaluer l'évolution de la fréquence des mésothéliomes pour lesquels aucune notion d'exposition à l'amiante n'a pu être retrouvée, ainsi que le manque de validité de cette notion pour ce qui concerne une véritable exposition à une source identifiée (voir Chapitre 4). Rappelons également qu'on ignore totalement si l'exposition à des niveaux faibles (impliquant éventuellement des expositions sporadiques à des niveaux plus élevés) est susceptible d'augmenter le temps de latence ; si cela était le cas, la logique même de l'hypothèse à tester serait remise en cause, car les éventuels cas de mésothéliomes occasionnés par les expositions environnementales passives intra-murales et urbaines ne pourraient alors être distingués, par leur âge de survenue, de ceux attribuables aux autres types d'exposition. Enfin, même si le temps de latence n'est pas affecté par le niveau de l'exposition, il est peut être encore trop tôt pour observer une augmentation de l'incidence du mésothéliome précoce, qui serait plutôt attendue à partir de la dernière décennie de ce siècle ou la prochaine du siècle suivant.

Enfin, rappelons les limites inhérentes à toute étude purement « écologique » : sans vérification individuelle de la notion d'exposition à une source identifiée d'amiante, on ne peut exclure qu'un mésothéliome précoce soit occasionné par une exposition spécifique survenue dans l'enfance.

2.4.2. Données concernant l'évolution de l'incidence des mésothéliomes précoces dans les pays industrialisés

Le Tableau 5 présente les taux d'incidence par million d'habitant des mésothéliomes survenant avant l'âge de 45 ans. Il est extrait du rapport HEI-AR (1991), complété par des données australiennes plus récentes (Leigh *et al.*, 1996), et les données françaises de mortalité de la période 1968-1992 (Goldberg *et al.*, 1996).

Tableau 5 : Evolution de l'incidence des mésothéliomes survenant entre 0 et 45 ans dans plusieurs pays industrialisés (taux par million d'habitants).

Référence	Pays/ Région	Périodes	Hommes	Femmes	Site	Incidence/ mortalité
Enterline & Anderson 1982	USA	1968-70	> 1	< 1	Plèvre	Mortalité
		1979-81	0.3	< 1		
Jones *et al.* 1988	Grande-Bretagne	1968-71	< 2	< 2	Tous	Incidence
		1980-83	< 2	< 2		
Anderson & Olsen 1985	Danemark	1948-51	< 1	< 1	Tous	Incidence
		1978-80	2	2		
Mowe 1982	Norvège	1970-74	0.6	0.2	Tous	Incidence
		1975-79	0.3	0.2		
Meijers *et al.* 1990	Pays-Bas	1970	< 2	< 1	Plèvre	Mortalité
		1987	< 2	< 1		

NIOSH 1990 Leigh *et al.* 1996	Australie	1986 1994	< 2 18	< 2 4.5	Tous	Incidence
Zwi *et al.* 1989	Afrique du Sud (« blancs »)	1976	11	4	Tous	Incidence
		1984	15	10		
Goldberg *et al.* 1996	France	1968	0.25	0.35	Plèvre	Mortalité
		1992	1.5	0.3		

Il apparaît de façon claire que pour tous les pays (hormis l'Australie et l'Afrique du Sud sur lesquels nous reviendrons), on note chez les hommes comme chez les femmes, une remarquable stabilité de l'incidence du mésothéliome précoce sur la période étudiée. Les taux d'incidence sont très bas, voisins du taux « de base » d'un cas par million (voir 2.1.). Les variations observées doivent être interprétées avec beaucoup de précaution, en raison des fluctuations aléatoires liées au très faible nombre de cas dans la plupart des pays (en général moins d'une dizaine par an). Concernant les « blancs » d'Afrique du Sud, où les taux semblent augmenter, notamment chez les femmes entre 1976 et 1984, la même remarque s'impose.

Par ailleurs, dans les cas où on dispose des séries annuelles complètes, les courbes ne montrent habituellement aucune tendance, ni à l'augmentation, ni à la diminution. Ainsi, la Figure 2 présente les courbes de l'évolution du taux de mortalité par « tumeur primitive de la plèvre » (Code CIM 163), en France, entre 1968 et 1992 chez les moins de 45 ans. Outre le fait que ces données surestiment l'incidence véritable du mésothéliome (voir 2.5.1.), il n'apparaît aucune tendance décelable chez les femmes ; chez les hommes, la courbe semble légèrement ascendante, mais elle repose sur des effectifs annuels très faibles (étendue : 4-32).

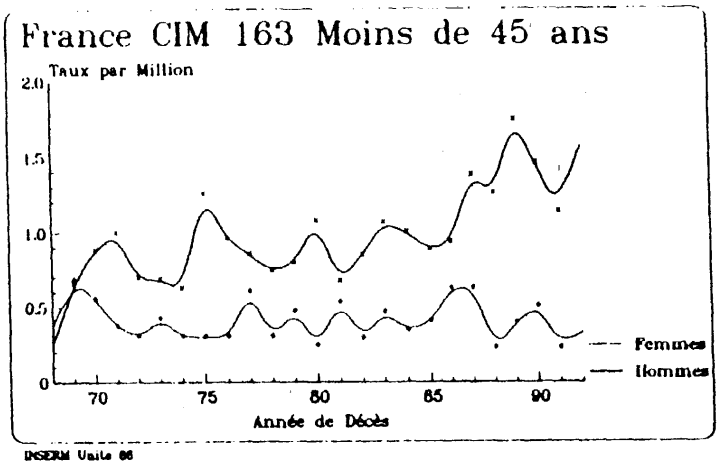


Figure 2 : Evolution des taux de mortalité annuels codés « tumeur primitive de la plèvre (code CIM 163) chez les moins de 45 ans en France - 1968-1992 (Goldberg et al. 1996).

Le cas le plus intéressant est celui de l'Australie (pays où l'incidence du mésothéliome est particulièrement élevée du fait de l'usage préférentiel de la crocidolite), car nous avons pu disposer de données d'incidence jusqu'en 1994 (Leigh *et al.*, 1996). Sur la période étudiée (1986-1994), on observe une augmentation spectaculaire du taux d'incidence du mésothéliome précoce, notamment chez les hommes où il est multiplié par 9 en moins de 10 ans. Il faut cependant là aussi être prudent dans l'interprétation de ces données, pour plusieurs raisons : (i) le nombre de cas est faible : 12 cas parmi les hommes et 3 cas parmi les femmes en 1994 ; cependant, les données de 1993 sont très voisines, ce qui suggère une certaine stabilité ; (ii) dans le contexte d'exposition à l'amiante d'origine environnementale, on s'attendrait à une augmentation du même ordre de grandeur chez les hommes et les femmes : or le rapport hommes/femmes est d'environ 4, suggérant des sources d'exposition différentes selon le sexe ; (iii) pendant la même période, l'incidence du mésothéliome a augmenté, non seulement parmi les plus jeunes, mais pour tous les âges confondus (le taux d'incidence par million est passé d'environ 15 en 1986 à environ 30 en 1994 : de 22 à 45 chez les hommes et de 4 à 5 chez les femmes) : dans ces conditions, on peut s'interroger sur l'origine des expositions à l'amiante occasionnant les cas précoces, en l'absence du résultat des enquêtes individuelles, dont nous n'avons pu disposer. Malgré ces réserves, on ne peut exclure que les données australiennes reflètent, au moins partiellement, l'apparition de mésothéliomes précoces occasionnés par des expositions environnementales passives intra-murales et urbaines.

Au total, en dehors de la situation australienne qui semble isolée et dont les données ne sont pas totalement cohérentes avec l'hypothèse environnementale (et qu'il faut donc interpréter avec prudence), l'étude de l'évolution de l'incidence des mésothéliomes précoces ne permet pas de montrer l'indication d'un risque associé aux expositions environnementales passives intra-murales et urbaines. Répétons cependant, que pour les raisons méthodologiques citées plus haut, notamment le manque d'un recul suffisant par rapport à l'époque de la généralisation de ces expositions dans les pays industrialisés et de la faiblesse du risque attendu, l'absence d'une augmentation de l'incidence du mésothéliome précoce dans les pays industrialisés pour les périodes considérées ne peut, en aucune façon, être interprétée comme l'absence d'un risque réel associé aux expositions environnementales passives intra-murales et urbaines.

Malgré toutes les difficultés d'interprétation d'une telle approche, il semble que l'analyse de l'évolution de l'incidence des mésothéliomes précoces sans exposition connue à l'amiante soit la méthode la moins mauvaise pour juger de l'existence d'un tel risque. Ceci est également vrai pour l'ensemble des mésothéliomes, mais une analyse plus spécifique des mésothéliomes précoces apporterait des informations plus aisées à interpréter, la durée du temps de latence de cette pathologie permettant dans ce cas d'exclure le rôle des expositions professionnelles d'une façon plus assurée. Il serait donc important d'organiser une surveillance prospective, reposant sur le recueil de données d'incidence de qualité, associé à une recherche systématique et standardisée des expositions à l'amiante, ce qui permettrait d'évaluer l'évolution de la fréquence des mésothéliomes sans exposition connue (ce qui n'a pu être fait ici, faute de données adéquates).

2.5. La situation en France

Jusqu'à une date extrêmement récente, aucune analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome n'a été publiée, si on excepte les nombreuses citations de l'évolution des décès codés « tumeurs malignes de la plèvre » (code CIM 163). On dispose aujourd'hui, outre les

données de mortalité par cause, de deux études très récentes dont l'une a été publiée (Ménégoz *et al.*, 1996), et l'autre n'a encore pas fait l'objet de publication (Iwatsubo *et al.*, 1997), mais a pu être utilisée pour ce rapport. Ces deux études permettent une estimation de l'incidence des mésothéliomes en France et de son évolution pour une période récente.

2.5.1. Considérations méthodologiques

Il n'existe pas en France, contrairement à d'autre pays, de système de surveillance systématique de l'incidence des mésothéliomes. On peut à défaut, utiliser les statistiques de causes de décès, qui présentent un double intérêt : le mésothéliome de la plèvre est de pronostic très sombre, et on peut considérer que la mortalité pour cette cause est un bon reflet de son incidence ; ces statistiques sont exhaustives et couvrent toute la population vivant en France. Cependant, la codification des décès utilisée dans les versions françaises de la CIM (versions 8 et 9, qui couvrent la période analysée ici) ne permet pas de préciser la notion de « mésothéliome », mais englobe sous le code 158 les tumeurs malignes du péritoine, et sous le code 163, toutes les « tumeurs de la plèvre ». Par ailleurs, on sait que le diagnostic formel de mésothéliome est difficile. Les difficultés pour estimer l'incidence du mésothéliome en France découlent de ces considérations, et sont pour l'essentiel les suivantes (nous ne considérons ici que le problème du mésothéliome de la plèvre, qui est le mieux documenté) :

· *surestimation du nombre de mésothéliomes de la plèvre par les certificats de décès.* Selon les habitudes nationales, le pourcentage de décès codés comme des tumeurs primitives de la plèvre et qui ne sont pas des mésothéliomes varie de 10 à 54 % (Jones *et al.*, 1988 ; Meijiers *et al.*, 1990 ; Gardner *et al.*, 1982 ; Selikoff *et al.*, 1977). En France, Iwatsubo *et al.* (1995), à partir de 133 décès codés 163 survenus pendant 12 mois (1992-93), en IIe de France, PACA et Corse, pour lesquels des informations complémentaires ont été recueillies auprès des médecins ayant rempli les certificats de décès, estiment à 45.5 % le pourcentage de décès codés 163 qui sont des mésothéliomes certains ou probables (56 % chez les hommes et 25 % chez les femmes). Le réseau FRANCIM des Registres du Cancer (Ménégoz *et al.*, 1996), a confronté aux données de mortalité le nombre de cas de tumeurs primitives de la plèvre enregistrés de 1978 à 1993 dans sept Registres départementaux : Bas-Rhin (1979-91), Doubs (1979-93), Calvados (1978-90), Hérault (1986-92) Isère (1979-92), Somme (1982-92), Tarn (1982-92). Ces sept Registres couvrent une population de 9.5 millions d'habitants, soit 9.5 % de la population française. Pour la période couverte, 357 décès ont été codés 163 dans les départements concernés, alors que les Registres n'en comptent que 281, soit 79 %.

· *sous-estimation du nombre de mésothéliomes de la plèvre par les certificats de décès.* Il est clair qu'une fraction des mésothéliomes échappe au diagnostic médical, et n'est donc pas codé en 163. Pour la France, cette fraction a été estimée dans l'étude de Iwatsubo *et al.* déjà citée (1995). Les cas de mésothéliome de la plèvre recensés dans l'étude de type cas-témoins menée dans les trois régions citées pendant la période 1987-91, ont été certifiés par le Collège National des Anatomopathologistes à partir de critères stricts. Pour ces cas (n = 178), la cause portée sur le certificat de décès a été retrouvée grâce à la collaboration du SC8 de l'INSERM. Au total, 75 % des cas de mésothéliomes certifiés ont été codés 163 parmi les hommes, et 70 % des cas féminins. A ce déficit dû à une mauvaise codification des cas reconnus (soit du fait du médecin ayant rempli le certificat de décès, soit du fait du codage), il faut ajouter tous les cas pour lesquels le diagnostic n'a été évoqué à aucun moment de l'histoire de la maladie. Ce nombre est inconnu, mais on peut penser qu'il ne doit pas être négligeable, en raison de la difficulté du diagnostic, particulièrement chez les personnes les plus âgées ; or, du fait du très long temps de latence de la maladie, la majorité des cas se

produisent chez des personnes âgées. Le Tableau 6, extrait des statistiques des causes de décès pour la France en 1990 (INSERM, 1993), montre que la plupart des cas se produisent après 75 ans, surtout chez les hommes. Or, on observe une diminution du taux de mortalité par tumeur maligne de la plèvre dans la classe d'âge 85 ans et plus par rapport à la classe 80-84 ans, ce qui est certainement une indication de ce phénomène de sous-reconnaissance des mésothéliomes chez les plus âgés.

Tableau 6 : Décès codés « Tumeurs malignes de la plèvre » (code CIM 163).
France entière - 1990 (Taux pour 100 000 par classes d'âge) (extrait de INSERM, 1993).

Sexe	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-54 ans	55-59 ans	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans	75-79 ans	80-84 ans	85 ans et plus
M	0.1	0.1	0.1	0.3	0.6	1.7	1.4	3.9	6.5	7.0	9.3	15.8	18.7	18.4
F	0.0	-	0.0	0.1	0.2	0.5	0.9	1.1	1.7	2.2	3.7	3.2	7.4	5.3
T	0.1	0.1	0.1	0.2	0.4	1.1	1.2	2.5	4.0	4.4	6.1	8.1	11.3	8.8

La Figure 3 résume les causes de sur- et sous-estimation qui peuvent se produire quand on utilise les causes de décès codées 163 pour évaluer l'incidence du mésothéliome.

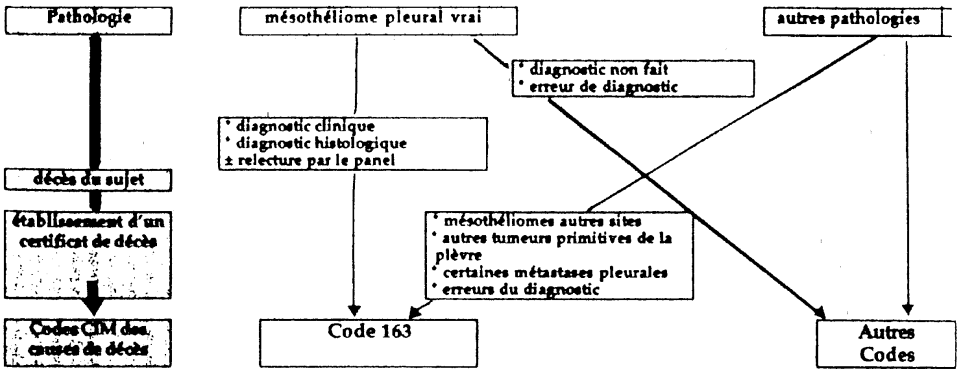


Figure 3 : Sources de sur et sous-estimation de l'incidence du mésothéliome pleural à partir des causes de décès (extrait de Iwatsubo et al. 1995).

2.5.2. Evolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre (1968-1992).

Les données disponibles, codées par le SC8 de l'INSERM couvrent la période 1968-1992. Malgré les incertitudes concernant l'exactitude de ces données, que nous venons d'examiner, l'analyse de l'évolution des décès codés 163 pendant ces 25 années est utile pour connaître la dynamique de l'épidémie de mésothéliome en France. En effet (comme on le verra plus loin), il est vraisemblable que la nature et l'ampleur des différentes sources d'erreur dans la codification des causes de décès concernant le mésothéliome n'a que peu varié pendant cette période.

En 1968, l'INSERM avait enregistré 320 décès codés 163 (199 chez les hommes, et 121 chez les femmes) ; en 1992, ce chiffre est de 902 (630 chez les hommes, 272 chez les femmes). Exprimé en cas par million et par an, l'évolution est de 8.2/million/an à 22.5/million/an chez les hommes, de 4.7/million/an à 9.2/million/an chez les femmes, et de 6.4/million/an à 15.7/million/an pour l'ensemble. Le pourcentage annuel moyen d'accroissement est globalement de 3.8 % (4.3 % chez les hommes, 2.8 % chez les femmes), du même ordre de grandeur, pour les hommes, que ce qui a été observé dans les autres pays industrialisés (voir plus haut). La Figure 4 représente cette évolution, en nombre et en taux.

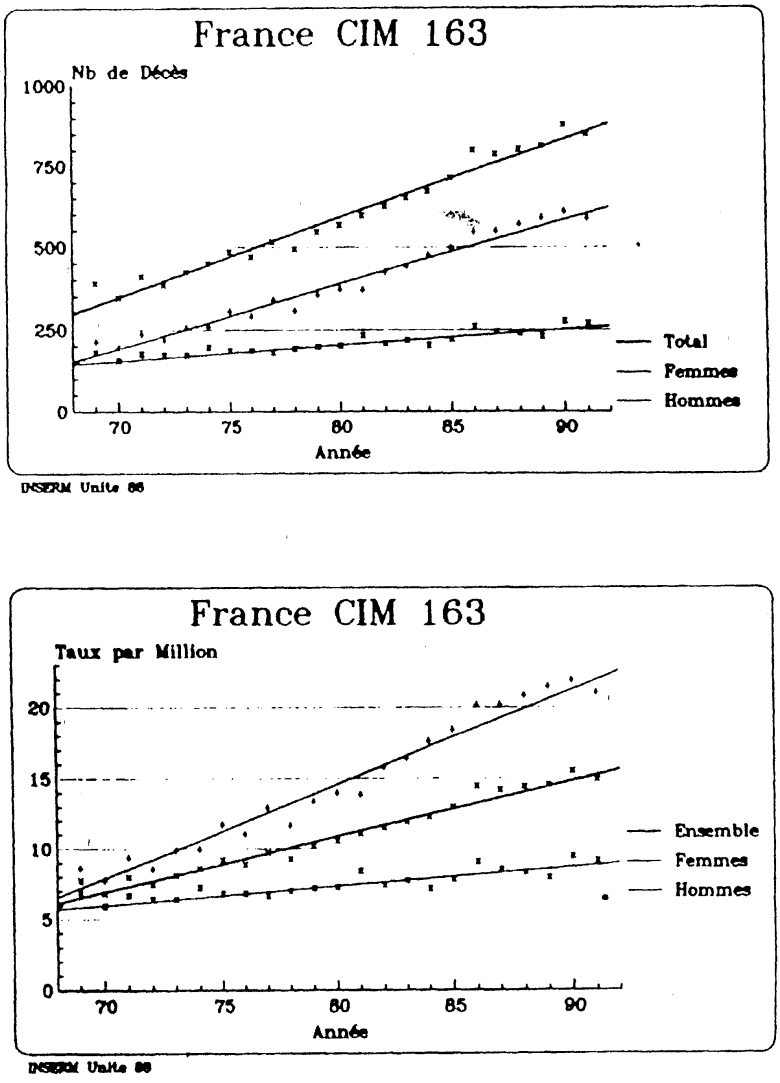


Figure 4 : Evolution de la mortalité codée CIM 163 entre 1968 et 1992 (Source : INSERM 1993).

Un aspect des courbes présentées est à souligner : l'augmentation de la mortalité codée 163 est remarquablement constante et stable, comme montre l'excellent ajustement des droites sur les points observés. On ne note pas, pendant la période considérée, d'augmentation de la pente des courbes, qui pourrait laisser penser, soit à une accélération du phénomène

épidémique, soit qu'une meilleure attention portée au mésothéliome, ou une amélioration des techniques diagnostiques, explique une partie de l'augmentation observée à partir des statistiques de décès. On doit également noter que la pente de la courbe des hommes est nettement plus forte que pour les femmes (rapport des taux 1968/1992 : hommes : 2.75 ; femmes : 1.95). Le sex-ratio, qui était de 1.64 en 1968 est passé à 2.31 en 1992, indiquant une prédominance des expositions professionnelles chez les hommes (voir 2.3.1).

2.5.3. Estimation de l'incidence du mésothéliome de la plèvre et de son évolution récente (1979-1990)

Les auteurs de deux études citées plus haut (voir 2.4.1.), ont évalué l'incidence du mésothéliome pleural en France grâce aux estimations des pourcentages d'erreur, par excès et par défaut, ces estimations étant appliquées aux données de mortalité France entière qui viennent d'être présentées.

Iwatsubo *et al.* (1995) estiment ainsi à 531 (437 hommes et 94 femmes) le nombre de cas de mésothéliome en France en 1992, pour 902 décès codés 163. Pour la même année, Ménégoz *et al.* (1996) (réseau « FRANCIM ») estiment l'incidence à 600 cas (480 hommes et 120 femmes). La proximité de ces estimations est remarquable, bien qu'elles reposent sur des méthodes différentes et l'utilisation de données d'incidence ne se recouvrant pas : données des registres de sept départements dans un cas, données extraites d'une étude cas-témoins dans trois régions qui ne se recoupent pas avec les départements des registres, dans l'autre cas. Le fait que l'estimation du réseau FRANCIM soit supérieure de 11.5 % s'explique vraisemblablement par une certification plus stricte des cas par le Collège National des Anatomopathologistes utilisée par Iwatsubo *et al.* (il est vraisemblable qu'une fraction des cas de mésothéliome enregistrés par les registres serait rejetée en utilisant les critères du Collège National). Rappelons que les deux estimations proposées sont sous-évaluées, du fait de la méconnaissance d'une proportion inconnue de cas non diagnostiqués par les circuits médicaux (voir plus haut : 2.5.1).

Notons par ailleurs que les données de FRANCIM montrent que 89 % des mésothéliomes ont une localisation pleurale, 6 % concernent le péritoine, les autres sites étant beaucoup plus rares. Cette répartition est sensiblement différente selon le sexe : chez l'homme, 8 % de mésothéliomes ont une localisation autre que la plèvre, ce pourcentage étant de 26 % chez la femme.

L'ancienneté des registres utilisés par l'étude FRANCIM a permis d'étudier l'évolution de l'incidence du mésothéliome de la plèvre chez l'homme pendant la période 1979-1990 (les cas féminins sont trop peu nombreux pour permettre une modélisation fiable).

Pour l'ensemble des registres, l'augmentation observée est de 25 % tous les 3 ans. Le risque relatif ajusté sur l'âge et le département est, par comparaison à la période 1979-81 de référence, de 1.7 en 1982-84, et de 2.2 en 1988-90. Il est intéressant de souligner que l'accroissement observé est indépendant du département, ce qui semble montrer qu'il n'y aurait pas d'effet de sur ou de sous-diagnostic lié à des pratiques médicales diversifiées. La Figure 5 présente cette évolution, avec un taux d'environ 7/million/an pour la période 1979-81, atteignant environ 16/million/an en 1991-93 (ce dernier chiffre reposant sur des données provisoires).

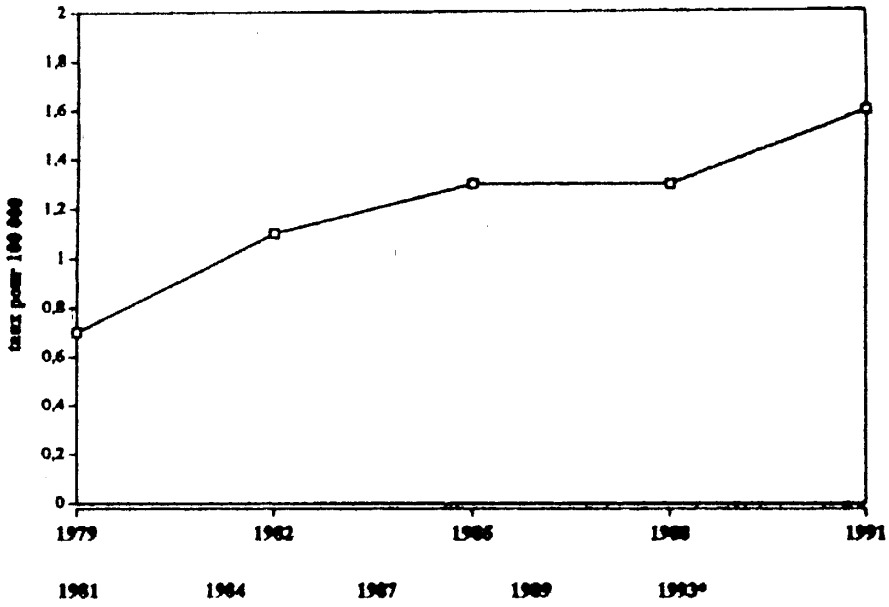


Figure 5 : Evolution de l'incidence du mésothéliome pleural chez les hommes. France 1979-1983 (estimation extraite de Ménégoz et al. 1996).

L'incidence du mésothéliome chez l'homme est actuellement en France, d'après les estimations présentées, relativement faible par comparaison avec la plupart des pays industrialisés (voir Tableau 1 plus haut). Pour des périodes comparables, le taux par million estimé pour la France est de 7 en 1979-81, alors qu'il est de 11 aux USA en 1982 (Connelly *et al.*, 1987), de 15.3 en Grande-Bretagne pour la période 1980-83 (Jones *et al.*, 1988), de 14.7 au Danemark pour la période 1978-80 (Anderson et Olsen, 1985), sans même évoquer les taux extrêmement élevés de l'Australie et de l'Afrique du Sud, « pays de crocidolite ».

Ceci est très vraisemblablement associé au fait que la France a utilisé plus tardivement et moins d'amiante que d'autres pays, et sans doute proportionnellement moins de fibres de type amphibole. La différence de taux d'incidence entre la France et la Grande-Bretagne, qui semble être de l'ordre du simple au double au début des années 90, peut certainement être interprétée par l'ensemble de ces facteurs. Du fait de ces différences, il n'est pas possible de transposer simplement les résultats des projections faites récemment pour la Grande-Bretagne (Peto *et al.*, 1995) à la France. Les projections britanniques prévoient une augmentation de la mortalité par mésothéliome, culminant entre 2700 et 3300 décès par an, selon les hypothèses retenues, en 2020, ce nombre décroissant ensuite (sous réserve de l'effet de nouvelles expositions dans les périodes à venir). Cependant, le modèle retenu par Peto montre un pic de risque pour la génération née dans le milieu des années 40, et un début de diminution de ce risque pour les générations suivantes. Ce n'est pas le cas pour les données françaises, qui montrent (vraisemblablement du fait du décalage dans le temps de la généralisation de l'utilisation industrielle de l'amiante en France par rapport à la Grande-Bretagne), que le risque par génération est toujours dans une phase ascendante. Cette différence dans la dynamique de l'épidémie entre les deux pays ne permet pas d'appliquer directement les projections britanniques à la France, et rend complexes les tentatives de projection de l'évolution de la mortalité par mésothéliome dans notre pays (Gilg et Valleron, 1996 ; Goldberg *et al.*, 1996).

2.5.4. Estimation du nombre actuel de décès attribuables à l'amiante en France

Pour estimer le nombre de décès attribuables à l'amiante, on peut considérer que les données d'incidence de mésothéliome sont, du fait de la létalité de cette tumeur, un bon reflet de la mortalité (aux réserves près concernant la sous-estimation, vraisemblablement systématique, mais d'ampleur non évaluable).

Concernant le cancer du poumon, du fait de la pluri-factorialité de cette maladie, on ne dispose pas de données aussi précises. Cependant, on peut utiliser le « pourcentage de risque attribuable », qui mesure la proportion de cas d'une maladie qu'on peut attribuer à un facteur (ici l'exposition à l'amiante) dans l'ensemble d'une population, en tenant compte du « risque relatif » (rapport du risque de cancer du poumon chez les sujets exposés à l'amiante sur le risque des personnes non exposées), et du pourcentage de personnes exposées à l'amiante dans la population. Ce dernier chiffre n'est actuellement pas connu en France, (notons qu'il faudrait disposer de données sur les expositions cumulées vie entière concernant la population française) ; il n'est donc pas possible aujourd'hui de calculer le pourcentage de risque attribuable à l'amiante à partir de données françaises. On peut cependant considérer que toutes les estimations de la fraction de risque de cancer du poumon attribuable à l'amiante dans les pays industrialisés sont voisines (Vineis et Simonato, 1991)(voir Tableau 3, Chapitre 1), et sont proches du pourcentage de 5 % proposé par Doll et Peto dès 1981.

On peut dans ces conditions tenter d'évaluer un ordre de grandeur à partir des données de pays comparables au notre, comme la Grande-Bretagne, bien qu'il ne soit pas évident que le pourcentage des personnes exposées soit similaire dans les deux pays : ainsi, les statistiques d'importation d'amiante montrent que le nombre cumulé de tonnes d'amiante importées jusqu'en 1990 en Grande-Bretagne atteignaient environ 6900 milliers de tonnes, pour 4400 milliers de tonnes jusqu'en 1994 en France (AFA, 1996 ; voir annexe 1). Il est malgré tout réaliste, pour évaluer un ordre de grandeur, d'utiliser les données britanniques récentes. En Grande-Bretagne, Wilkinson *et al.* (1995) estiment que sur les 35 000 nouveaux cas annuels de cancer du poumon 5.7 % sont, de nos jours, attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante, soit 2000 cas par an environ. Cette estimation est inférieure à la valeur de 7 % proposée par McDonald *et al.* dix ans plus tôt (McDonald et McDonald, 1986) ; elle tient compte de la réduction du niveau des expositions professionnelles rencontrées dans les pays industrialisés au cours des dernières années. En France, 21617 décès par cancer du poumon ont été enregistrés par l'INSERM en 1990 (INSERM, 1993). Si le pourcentage de 5.7 % établi par Wilkinson *et al.* pour la Grande-Bretagne est transposable à notre pays, 1200 nouveaux cas de cancer du poumon seraient dus, chaque année, à une exposition professionnelle à l'amiante. On peut noter que l'ordre de grandeur de cette estimation, à rapprocher de celle concernant le nombre de mésothéliomes (voir plus loin) est tout à fait compatible avec les données disponibles sur la relation de proportionnalité observée dans les études de cohortes professionnelles, malgré diverses difficultés méthodologiques, entre l'excès de risque de cancer du poumon et l'excès de risque de mésothéliome dans les populations exposées à l'amiante (voir Chapitre 9, point 2.3.). Le chiffre de 1200 est largement supérieur au nombre de cas qui font chaque année l'objet d'une compensation financière : ainsi, en 1993 en France, 21 nouveaux cas de cancers broncho-pulmonaires primitifs on été pris en charge dans le cadre du Tableau 30E des maladies professionnelles (Bastide, 1995) annexe 2 .

Du fait de la réduction des niveaux d'exposition à l'amiante ces dernières décennies, on n'observe pratiquement plus de décès par asbestose (dans les statistiques de mortalité de l'INSERM en 1990) (INSERM, 1993), on comptait 26 décès pour cette cause en France : 24 hommes et 2 femmes. Même si on admet que l'asbestose est sous-diagnostiquée (bien qu'on ne dispose d'aucune étude pour étayer cette hypothèse), le nombre de décès attribuable à l'asbestose est, de façon évidente, très faible par rapport à la mortalité par mésothéliome et par cancer du poumon. L'estimation proposée ne concerne donc que les décès par mésothéliome et par cancer du poumon.

Cette estimation implique trois hypothèses :

- la pente de la courbe d'évolution de la mortalité codée 163 est la même que celle de l'incidence du mésothéliome de la plèvre pour la période récente ;

- le facteur de proportionnalité entre incidence et mortalité est constant pour la période récente ;

- la létalité du mésothéliome de la plèvre et du cancer du poumon est de 100 %.

On a vu plus haut (2.5.2 et 2.5.3) que les deux premières hypothèses peuvent être considérées comme très vraisemblables, et la troisième, si elle n'est pas exacte, est suffisamment proche de la réalité pour ne pas introduire de biais sensible dans l'estimation proposée.

Pour le mésothéliome, les deux estimations disponibles (voir plus haut) proposent les chiffres de 531 et de 600 cas incidents en 1992. En prenant la moyenne de ces deux estimations et considérant les pourcentages d'augmentation annuelle de cette tumeur, on peut proposer un nombre de décès par mésothéliome d'environ 750 en 1996. Pour le cancer du poumon, on ne dispose pas de données fiables permettant d'évaluer une augmentation de la mortalité attribuable à l'amiante ces toutes dernières années. Nous proposons donc de retenir le nombre de 1 200 décès correspondant à l'estimation de 1990.

On peut donc considérer qu'en 1996, il y aurait environ 1 950 décès attribuables aux expositions à l'amiante en France.

Il faut rappeler que ce nombre est certainement une borne inférieure du véritable nombre de décès en France, car :

- nous avons retenu une hypothèse conservatrice concernant l'évolution de la mortalité par cancer du poumon ;

- l'incidence du mésothéliome est très vraisemblablement sous-évaluée dans les estimations retenues (voir 2.5.1).

3. Synthèse des données concernant l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans différents pays

3.1. Apports et limites de l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome

L'analyse de l'évolution dans les pays industrialisés de l'incidence du mésothéliome, qui est le meilleur marqueur épidémiologique de l'exposition à l'amiante, permet d'étudier l'impact

de celle-ci sur la santé des populations et de tenter de juger de façon « indirecte » du rôle d'une éventuelle composante des expositions environnementales de type intra-mural et urbain.

On considère qu'en dehors d'exposition à des sources connues d'amiante, professionnelles ou non, l'incidence de base du mésothéliome est très faible (environ 1 cas par million d'habitants et par an), et de fréquence égale chez les hommes et les femmes.

L'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les hommes des pays industrialisés montre qu'une véritable pandémie est apparue à partir des années 50, la progression étant environ de 5 à 10 % par an depuis cette période. Cette pandémie, et la dynamique de celle-ci, est en liaison étroite avec l'introduction et le développement de l'usage massif de l'amiante dans les pays industrialisés, qui a commencé à partir de la fin de la première guerre mondiale dans la plupart des pays. Du fait de la longueur du temps de latence de ces tumeurs, un décalage de 30 à 40 ans entre l'introduction de l'usage de l'amiante à des fins industrielles et le début de la progression de l'épidémie de mésothéliomes s'observe dans tous les pays. On note quelques différences dans la dynamique de l'épidémie selon les pays, en relation avec la période du début de l'introduction de l'amiante, ainsi qu'avec la nature des fibres utilisées (l'Australie et l'Afrique du Sud, qui ont utilisé préférentiellement la crocidolite, ont atteint dans la période récente, les taux d'incidence les plus élevés des pays industrialisés, allant de 40 à presque 70 fois le taux attendu en l'absence d'exposition à l'amiante).

Tous les arguments convergent pour attribuer aux expositions professionnelles l'étiologie de la quasi-totalité des cas de mésothéliome parmi les hommes dans les pays industrialisés, rendant impossible, parmi ceux-ci, l'identification d'une éventuelle composante environnementale intra-murale ou urbaine. Une importante évolution des professions touchées par l'épidémie s'est produite depuis le début de celle-ci, la majorité des mésothéliomes se rencontrant aujourd'hui dans des métiers très variés, notamment ceux du bâtiment, qui représentent vraisemblablement plus du quart des cas de mésothéliome survenant dans la période actuelle dans les pays industrialisés. Pour illustrer cette évolution, on peut rapporter les principaux résultats de deux études, l'une concernant la période 1960-1972, l'autre la période 1979-1990. Une étude cas-témoins incluant des décès survenus au Canada de 1960 à 1972, et aux USA en 1972, a permis de comparer de nombreuses professions (McDonald et McDonald, 1980). A cette époque, par comparaison aux professions pour lesquelles on n'observait pas d'association avec des expositions à l'amiante, le risque relatif était de 46 pour les travailleurs du secteur de l'isolation, de 6.1 pour les professions de la production et de la transformation de l'amiante, de 4.4 pour les chauffagistes, de 2.8 pour les travailleurs des chantiers navals, et de 2.6 pour les professions du bâtiment ; aucun excès de risque n'était mis en évidence parmi les garagistes, les ouvriers de maintenance de bâtiment, les charpentiers ou dans l'industrie des transports. Par contraste, dans une analyse des décès par mésothéliome chez les hommes en Grande-Bretagne, pour les périodes 1979-1980 et 1982-1990, Peto *et al.* (1995) montrent que le risque le plus élevé concerne les tôliers-chaudronniers (catégorie incluant les travailleurs des chantiers navals), et les carrossiers industriels, ces deux catégories représentant 2.3 % de tous les décès par mésothéliome ; les professions les plus touchées sont ensuite les plombiers, les charpentiers et les électriciens. A eux seuls, les métiers du bâtiment représentent 24 % de tous les décès par mésothéliome, proportion considérée par Peto comme sous-estimée pour plusieurs raisons méthodologiques. Actuellement, les expositions à l'amiante se rencontrent dans des professions extrêmement variées ; à titre d'exemple, on peut citer parmi les métiers à risque élevé de mésothéliome, des

professions aussi diverses que les soudeurs, les dockers, les techniciens de laboratoire, les peintres et décorateurs, les bijoutiers, les ajusteurs, les mécaniciens automobile, les travailleurs des chemins de fer, etc. (Brochard *et al.,* 1995). Les niveaux d'exposition sont vraisemblablement moins élevés que dans le passé, mais ces professions occupent des effectifs importants, ce qui explique le grand nombre de cas de mésothéliome qu'on y rencontre. De plus, ces professions n'étant habituellement pas considérées comme « à risque », elles font moins l'objet de surveillance et de mesures de protection adéquates. Du fait de l'origine professionnelle des expositions à l'amiante, on commence à observer, dans quelques pays qui ont mis précocement en œuvre des mesures strictes de protection des travailleurs, une stagnation de l'évolution de l'incidence du mésothéliome.

L'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés montre que celle-ci est, dans l'ensemble, remarquablement parallèle à l'évolution de l'épidémie chez les hommes, suggérant très fortement que l'étiologie du mésothéliome féminin est très majoritairement à mettre au compte des expositions professionnelles et para-professionnelles qui leur sont étroitement associées. Cependant, la proportion des femmes subissant des expositions professionnelles étant bien moindre, dans les pays industrialisés, que celle des hommes, les taux d'incidence de mésothéliome sont partout nettement inférieurs, et le ratio hommes/femmes s'est beaucoup élevé depuis les années 50 (alors même qu'on sait qu'il n'existe pas de différence de susceptibilité au mésothéliome entre les sexes, ni en l'absence d'exposition à l'amiante, ni en fonction du niveau d'exposition à l'amiante : dans des circonstances sans exposition, ou en présence d'expositions purement environnementales, le ratio hommes/femmes est toujours proche de 1). Le poids, à l'évidence déterminant, des expositions d'origine professionnelle et para-professionnelle dans la dynamique de l'épidémie de mésothéliomes féminins rend impossible, à l'instar de ce qui concerne les hommes, l'identification d'une éventuelle composante environnementale d'origine intra-murale et urbaine. Le fait que dans certains pays (Amérique du Nord, Norvège), on n'observe pas d'augmentation de l'incidence du mésothéliome féminin depuis le début des années 70 (à l'opposé des pays européens), n'apporte pas non plus d'argument en faveur du rôle d'une telle composante.

L'analyse de l'évolution récente de l'incidence du mésothéliome précoce (survenant avant l'âge de 45 ans) pourrait théoriquement permettre d'observer un effet des expositions environnementales passives d'origine intra-murale ou urbaine. En effet, du fait que les expositions de ce type peuvent commencer dès l'enfance et qu'on ne connaît pas d'autre facteur étiologique que l'amiante, une augmentation de l'incidence du mésothéliome précoce serait un argument convaincant. L'analyse des données disponibles ne permet de mettre en évidence une telle augmentation dans aucun pays, excepté l'Australie pour les toutes dernières années ; cependant les données australiennes sont fragiles et d'interprétation complexe pour diverses raisons, et leur caractère isolé ne permet pas de tirer de conclusion fiable. On peut donc considérer, du moins provisoirement, que dans l'ensemble, l'évolution de l'incidence du mésothéliome précoce n'apporte pas d'argument en faveur d'un effet des expositions environnementales intra-murales ou urbaines.

Au total, l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans les pays industrialisés confirme le rôle majeur des expositions d'origine professionnelle et para-professionnelle à l'amiante, chez les hommes comme chez les femmes. Il faut cependant affirmer avec vigueur qu'elle ne permet en aucune façon d'exclure le rôle complémentaire des expositions environnementales intra-murales et urbaines, chez les femmes comme chez les hommes. En effet, diverses considérations méthodologiques doivent être prises en compte, qui toutes

peuvent expliquer qu'un tel rôle, s'il existe, n'a qu'une très faible probabilité d'être détecté à partir des données étudiées :

- « dilution » des cas potentiellement occasionnés par les expositions environnementales parmi les cas d'origine professionnelle, chez les hommes comme chez les femmes ;

- trop faible recul temporel pour observer, sur les données disponibles, l'apparition de cas dus aux expositions environnementales : un délai de 30 à 40 ans est en effet nécessaire, éventuellement plus important si l'exposition à des niveaux faibles entraîne l'allongement du temps de latence du mésothéliome (ce dernier point est actuellement purement hypothétique, aucune donnée épidémiologique ne permettant d'en juger) ;

- manque de données fiables permettant de juger d'un éventuel accroissement de la fréquence des mésothéliomes sans exposition connue à l'amiante ;

- difficultés inhérentes à toute analyse « écologique » de données d'incidence pour juger de l'imputabilité des cas observés aux diverses sources d'exposition potentielles.

A ces considérations, qui concernent spécifiquement l'analyse de l'évolution des taux d'incidence, il faut ajouter l'inaccessibilité d'un effet « faible » à l'observation directe par les méthodes épidémiologiques usuelles (études de cohorte ou de type cas-témoins : voir Chapitre 7). Au total, seule la mise en place d'une surveillance prospective à très large échelle de l'incidence du mésothéliome, couplée à une recherche systématique, approfondie et standardisée des circonstances d'exposition à l'amiante, particulièrement pour les cas précoces (avant l'âge de 45 ans), serait susceptible de pouvoir juger d'un rôle éventuel des expositions d'origine environnementales intra-murales et urbaines.

Un point particulièrement important à considérer est l'apport de l'analyse de l'évolution des données d'incidence du mésothéliome pour la compréhension d'un rôle éventuel des expositions à l'amiante à des niveaux faibles, correspondant aux expositions environnementales intra-murales et urbaines. Comme on vient de le voir, cette approche (pas plus que l'observation épidémiologique « directe » : Chapitre 7), ne permet, à partir des données actuellement disponibles, de tirer aucune conclusion quant à l'existence d'un risque de mésothéliome associé à de telles expositions. Elle ne permet évidemment pas, a fortiori, de tenter la moindre quantification ou d'évaluer une quelconque relation niveau d'exposition-effet.

3.2. La situation française

Dans l'ensemble, la situation française est comparable à celle des autres pays industrialisés, avec certaines particularités.

Si on ne dispose d'aucune donnée fiable concernant le mésothéliome du péritoine et la mortalité qui lui est associée, il n'en est pas de même pour le mésothéliome de la plèvre, ainsi que pour le cancer du poumon. A partir des données de mortalité de la période 1968-1992, des estimations concernant les relations entre nombre de décès codés « tumeurs primitives de la plèvre » (code CIM 163) et incidence du mésothéliome provenant de deux études très récentes (Iwatsubo *et al.*, 1995 ; Ménégoz *et al.*, 1996), on a pu estimer l'incidence du mésothéliome en France et son évolution depuis environ 25 ans.

Pendant la période 1968-1992, l'augmentation de l'incidence du mésothéliome a été constante et stable, chez les hommes comme chez les femmes, mais avec une vitesse d'accroissement supérieure pour les hommes : le pourcentage annuel moyen d'accroissement est de 3.8 % pour l'ensemble de la population, (4.3 % chez les hommes et 2.8 % chez les femmes) ; le ratio hommes/femmes est passé de 1.64 en 1968 à 2.31 en 1992, indiquant une composante étiologique majoritairement professionnelle. Sur une période plus courte (1979-1990), les données d'incidence en provenance des Registres du Cancer du Réseau FRANCIM (Ménégoz *et al.*, 1996) montrent, pour les hommes, une augmentation moyenne de l'incidence de 25 % tous les trois ans, le facteur d'augmentation par rapport à la période 1979-81 étant de 1.7 en 1982-84 et de 2.2 en 1988-90.

L'incidence est actuellement en France relativement faible par rapport à celle de la plupart des autres pays industrialisés : elle était estimée en moyenne, pour la période 1991-93, à environ 16 par million chez les hommes (données non disponibles pour les femmes). Ceci est à mettre au compte d'une généralisation plus tardive de l'utilisation industrielle de l'amiante dans notre pays ; cependant, l'incidence continue d'y progresser de façon constante, contrairement à ce qu'on observe dans certains pays où est déjà visible un ralentissement, voire une stagnation de l'augmentation de l'incidence du mésothéliome, du fait de mesures de protection des travailleurs, qui n'ont été prises en France que plus tardivement.

En tenant compte de l'estimation de l'incidence du mésothéliome et de son évolution, et de la fraction des cancers du poumon qui est attribuable à l'amiante (donnée non disponible pour la France, mais qui a été estimé à 5.7 % pour la période actuelle en Grande-Bretagne et qu'on a utilisé ici), on a estimé à environ 1950 le nombre de décès attribuables à une exposition à l'amiante en 1996 en France. Il faut souligner que cette estimation est une borne inférieure du véritable nombre de décès attribuable à l'amiante, une fraction non évaluable des mésothéliomes échappant à tout diagnostic médical.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFA. Association Française de l'Amiante : Comparaison des importations d'amiante brut France-Royaume Uni. Paris : AFA, 1996.

ANDERSON M, OLSEN J. Trend and distribution of mesothelioma in Denmark. *Br J Cancer.* 1985, **51** : 699-705.

ARMSTRONG BK, MUSK AW, BAKER J. Epidemiology of malignant mesothelioma in Western Australia. *Med J Aust*. 1984, **141** : 86-88.

Asbestos in public and commercial buildings : a literature review and synthesis of current kwnoledge. Cambridge, MA. Health Effects Institute, 1991.

BARIS YI, ARTVINLI M, SAHIN AA. Environmental mesothelioma in Turkey. *Ann N Y Acad Sci*. 1979, **330** : 423-432.

BASTIDE JC. Dossier Amiante : 544 nouveaux cas réglés en 1993. *Travail et Sécurité.* 1995, **12** : 651.

BENARDE MA. Assessment of low level asbestos exposure in the urban environment. *J Roy Soc Health*. 1991, **111** : 54-56.

BOHLIG H, DABBERT AF, DALQUEN P, HAIN E, HINZ I. Epidemiology of malignant mesothelioma in Hamburg. Preliminary report. *Environ Res*. 1970, **3** : 365-372.

BOUVIER-COLLE MH. Des femmes dans la société française. *In* : *La Santé des femmes,* Saurel-Cubizolles MJ, Blondel B. (Eds). Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996, pp 3-13.

BROCHARD P, ORLOWSKI E, CREAU Y. Evaluation et prévention du risque amiante lors de l'utilisation professionnelle de matériaux contenant de l'amiante (à l'exclusion des industries d'extraction et de transformation). Rapport au Réseau National de Santé Publique, Avril 1995.

CONNELLY R, SPIRTAS R, MYERS M, PERCY C, FRAUMENI J. Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *JNCI*. 1987, **78** : 1053-1060.

DOLL R, PETO R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. Oxford : Oxford University Press, 1981.

ENTERLINE PE, HENDERSON VL. Geographic patterns for pleural mesothelioma deaths in United States. *J Natl Cancer Inst*. 1987, **79** : 31-37.

FERGUSON D. Malignant mesothelioma : The rising epidemic. *Med J Aust*. 1989, **150** : 233-235.

GARDNER MJ, ACHESON ED, WINTER PD. Mortality from mesothelioma of the pleura during 1968-78 in England and Wales. *Br J Cancer*. 1982, **46** : 81-88.

GARDNER MJ, JONES R, PIPPARD E, SAITO N. Mesothelioma of the peritoneum during 1967-82 in England and Wales. *Br J Cancer*. 1985, **51** : 121-126.

GARDNER MJ, SARACCI R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibers. *In* : *Non-occupational Exposure to Mineral Fibers,* Bignon J, Peto J, Saracci R. (Eds). Lyon, France : IARC Scientific Publications, 1989, pp 375-397.

GILG A, VALLERON AJ. Prévision du nombre de mésothéliomes en France et comparaison avec les données anglaises. *Communication personnelle,* 1996.

GOLDBERG M, GOLDBERG S, GUEGUEN A, LUCE D. Estimation du nombre de décès par mésothéliome en France dans les années à venir. Premiers résultats provisoires : le modèle de base. *Communication personnelle,* 1996.

INSERM. Statistiques des causes médicales de décès. Paris : INSERM, 1993.

IWATSUBO Y, PAIRON JC, BOUTIN C, MARTINET Y, CAILLAUD D, BIGNON J, BROCHARD P. Pleural mesothelioma : dose-response relationship at low level of asbestos exposure in a population-based case-control study. *Communication personnelle,* 1996.

IWATSUBO Y, PAIRON JC, PIERRE N, BIGNON J, HATTON F, BROCHARD P. Evaluation de l'incidence du mésothéliome pleural en France. Rapport au Ministère du Travail, 1995.

JONES JSP, SMITH D, THOMAS P. Mesothelioma in Great Britain in 1968-1983. *Scand J Work Environ Health* 1988, **14** : 145-152.

LANGER AM, BADEN V, HAMMOND EC, SELIKOFF IJ. Inorganic fibers, including chrysotile, in lung at autopsy : Preliminary report. *In* : *Inhaled Particles,* Walton WH. (Ed). London, England : Unwin Brothers, 1971, pp 683-694.

LANGER AM, SELIKOFF JL, ROSENBERG C. Defining new asbestos high-risk groups. *In* : *Proceedings of International Conference on the Critical Current Issues in Environmental Health Hazards (*Tel Aviv, Israel, March 4-7,1979), Chwat M, Drow K. (Eds). Israel Medical Association, Society of Occupational Health, Haifa, Israel. 1979 :50.

LEIGH J, HULL B, DAVIDSON P. The incidence of mesothelioma in Australia 1992 to 1994. Australian Mesothelioma Register Report, National Institute of Occupational Health and Safety. Sydney, Australia 1996.

MCDONALD AD, FRY JS, WOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile textile plant. *Br J Ind Med*. 1983, **40** : 361-367.

MCDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American factory using chrysotile, amosite and crocidolite in mainly textile manufacture. *Br J Ind Med.* 1983, **40** : 368-374.

MCDONALD AD, MCDONALD JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer.* 1980, **46** : 1650-1656.

MCDONALD JC. Epidemiology of pleural cancer. *In* : *Prevention of respiratory diseases*, Hirsch A, Goldberg M, Martin JP, Masse R. (Eds). (Lung biology in health and disease series). Marcel Dekker, New York : 1993, pp65-79.

MCDONALD JC. Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environ Health Perspect*. 1985, **62** : 319-328.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Epidemiology of asbestos-related lung cancer. *In* : *Asbestos-related malignancy*. Grune and Stratton 1986, pp 57-79.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Epidemiology of mesothelioma from estimated incidence. *Prev Med*. 1977, **6** : 426-446.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Epidemiology of mesothelioma. *In* : *Mineral fibers and health*, Liddell DK, Miller K. (Eds). Boca Raton FL. CRC Press, 1991, pp 143-164.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Mesothelioma : is there a background ? *In* : *Proceeding of the International Conference, Mesothelial Cell and Mesothelioma : Past, Present and Future*, Paris, 1991. *Eur Respir Rev* 1991.

MCDONALD JC, SEBASTIEN P, MCDONALD AD, CASE BW. Epidemiological observations on mesothelioma and their implications for non-occupational exposure. *In* : *Minerals fibres in non-occupational environment*, Davis N. (Ed*)*. IARC Ed. Lyon, France : 1989, pp 420-427.

MEIJIERS JMM, PLANTEYDT HT, SLANGEN JJM, SWAEN GMH, VAN VLIET C, STRUMANS F. Trends and geographic patterns of pleural mesotheliomas in the Netherlands 1970-1987. *Br J Cancer.* 1990, **47** : 775-781.

MENEGOZ F, GROSCLAUDE P, ARVEUX P, HENRY-AMAR M, SCHAFFER P, RAVERDY N, DAURES JP. Incidence du mésothéliome dans les registres des cancers français : estimations France entière. *B.E.H.* 1996, **12**.

MOWE G. Time trend in the incidence of malignant mesothelioma in Norway : 1970-1979. *In* : *Prevention of Occupational Cancer*. International Symposium on Occupational Safety and Health. Geneva, Switzerland : International Labour Office, 1982, pp 213-219.

MUSK A, DOLIN P, ARMSTRONG B, FORD J, DE KLERK N, HOBBS M. The incidence of malignant mesothelioma in Australia, 1947-1980. *Med J Aust*. 1989, 150 : 242-246.

NEWHOUSE ML, THOMPSON H. Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Br J Ind Med*. 1965, **22 :** 261-269.

NIOSH. National Institute of Occupational Safety and Health. The incidence of mesothelioma, Australia, 1986-1988. The Australian Mesothelioma Register. AGPS, Canberra, Australia 1990.

PETO J, DOLL R, HERMON C, BINNS W, CLAYTON R, GOFFE T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg*. 1985, **29** : 305-355.

PETO J, HENDERSON BE, PIKE MC. Trends in mesothelioma incidence and the forecast epidemic due to asbestos exposure during World War II. *In* : *Quantification of occupational cancer*, Peto R, Schneiderman M. (Eds). Bandury Report 9. Cold Spring Harbor Laboratory, 1981, pp 51-72.

PETO J, HODGSON JT, MATTHEWS FE, JONES JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995, **345 :** 535-539.

SELIKOFF IJ, HAMMOND EC. Asbestos bodies in the New York City population in two periods of time. *In* : *Pneumoconiosis* : Proceedings of the International Conference Johannesburg, 1969. Cape Town South Africa, Shapiro HA. (Ed).Oxford University Press, 1970, pp 99-105.

SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, SEIDMAN H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Ann NY Acad Sci*. 1979, **330** : 91-116.

SPIRTAS R, BEEBE GW, CONNELLY RR, WRIGHT WE, PETERS JM, SHERWIN RP, HENDERSON BE, STARK A, KOVASZNAY BM, DAVIES JND, VIANNA N, KEEHN

RN, ORTEGA LG, HOCHHOLZER L, WAGNER JC. Recent trends in mesothelioma incidence in the United States. *Am J Ind Med.* 1986, **9** : 397-407.

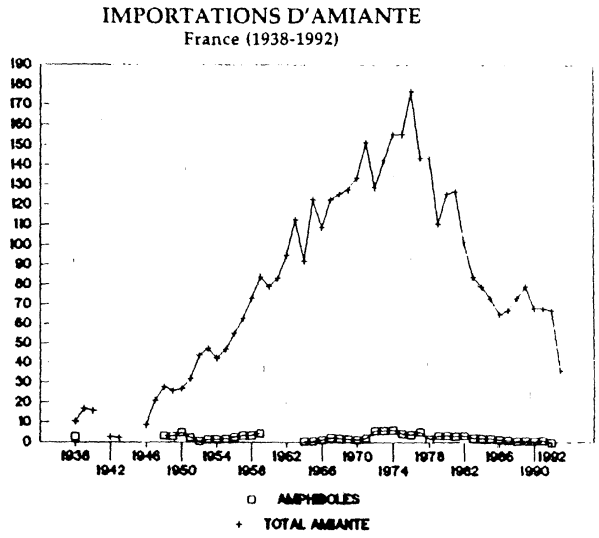
UM CH. Study of the secular trends in asbestos bodies in lungs in London : 1936-66. *Br Med J.* 1971, **2** : 248-252.

VINEIS P, SIMONATO L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation : a systematic approach. *Arch Environ Health* 1991, **46** : 6-15.

WAGNER JC, SLEGGS CA, MARCHAND P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exosure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960, **17** : 260-271.

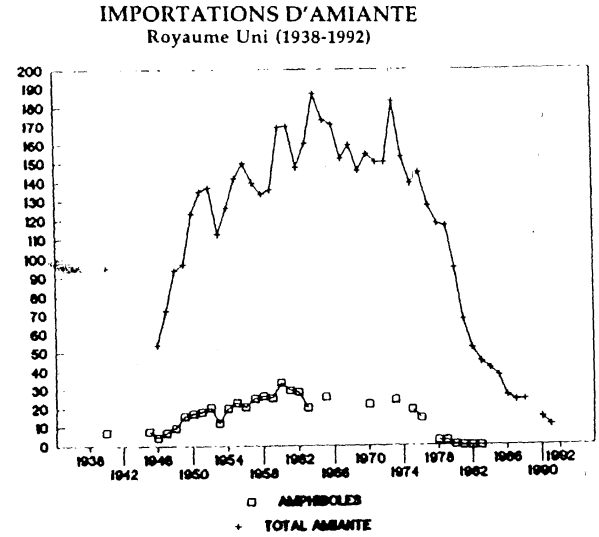
WILKINSON P, HANSELL DM, JANSSENS J, RUBENS M, RUDD RM, NEWMAN TA, MCDONALD C. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph ? *Lancet* 1995, **345** : 1074-1078.

ZWI A, REID G, LANDAU S, KIELOWSKI D, SITAS F, BECKLAKE MR. Mesothelioma in South Africa, 1976-84, incidence and case characteristics. *Int J Epidemiol.* 1989, **18** : 320-329.



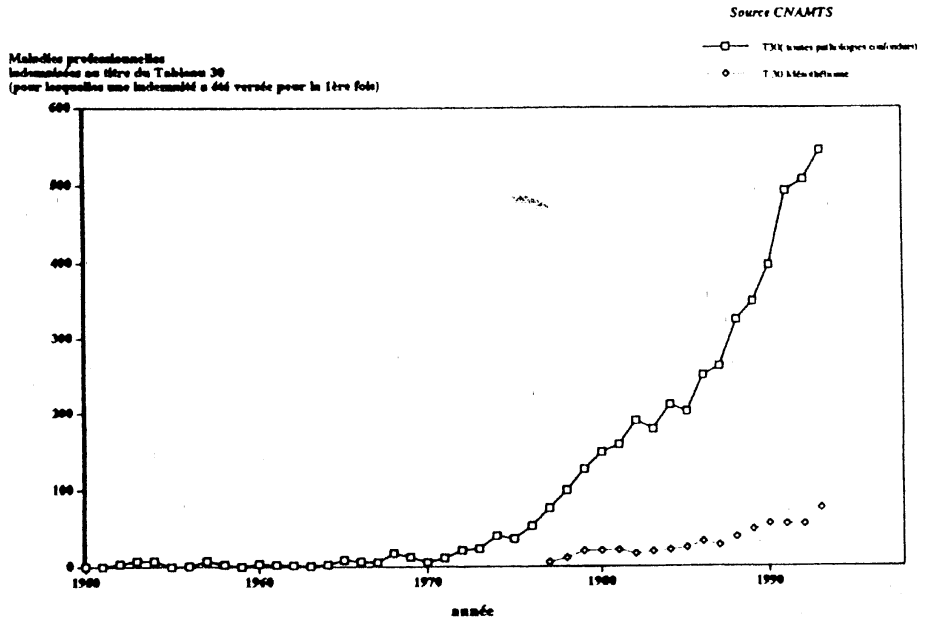
ANNEXE 1

Comparaison des importations d'amiante en France et en Grande-Bretagne (en millier de tonnes) 1938-1992 ***(source AFA, 1996).***



ANNEXE 1 (suite)

Comparaison des importations d'amiante en France et en Grande-Bretagne (en millier de tonnes) 1938-1992 ***(source AFA, 1996).***



ANNEXE 2

Evolution du nombre d'affections indemnisées au titre du Tableau 30 des maladies professionnelles (source CNAMTS, 1996).

9 QUANTIFICATION DES RISQUES DE CANCER DU POUMON ET DE MESOTHELIOME ASSOCIES AUX EXPOSITIONS A L'AMIANTE

1. Expositions professionnelles à l'amiante et mortalité par cancer du poumon : éléments quantitatifs

1.1. Vue d'ensemble des études de cohorte
1.2. La relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml x année) et risque relatif de mortalité par cancer du poumon
1.3. Les risques de cancer du poumon associés aux expositions conjointes au tabac et à l'amiante
1.4. Le domaine de validité « établie » du modèle de croissance linéaire du risque relatif de mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée à l'amiante

1.4.1. Caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées
1.4.2. Prise en compte de la consommation de tabac
1.4.3. Quantification des expositions

1.5. Conclusions : choix d'un modèle de calcul des risques de mortalité par cancer du poumon pour les expositions professionnelles aux fibres d'amiante

2. Expositions professionnelles à l'amiante et risque de mésothéliome, éléments quantitatifs

2.1 Vue d'ensemble des études de cohorte
2.2. La relation quantitative entre exposition à l'amiante et risque de mésothéliome
2.3. La relation de proportionnalité entre l'excès de risque de cancer du poumon et le risque de mésothéliome
2.4. Le domaine de validité « établie » du modèle d'excès de mortalité par mésothéliome en fonction du niveau, de l'ancienneté et de la durée des expositions

2.4.1. Caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées
2.4.2. Prise en compte de l'ensemble des expositions à l'amiante
2.4.3. Quantification des expositions

2.5. Conclusions : choix d'un modèle de calcul de l'excès de risque de mortalité par mésothéliome pour les expositions professionnelles aux fibres d'amiante

3. Estimation des risques liés aux expositions à l'amiante

3.1. Méthode de calcul des risques liés aux expositions professionnelles « élevées » à l'amiante

3.1.1. Méthode de calcul des risques « à un moment donné »
3.1.2. Méthode de calcul des risques « vie entière »
3.1.3. Comparaison des estimations obtenues par différents groupes d'expertise

3.2. Estimation des risques liés aux expositions professionnelles à l'amiante au niveau 10 f/ml
3.3.La notion de « faibles risques » et son inaccessibilité à l'observation épidémiologique ou expérimentale directe

3.3.1. Contributions des approches expérimentales et épidémiologiques à la connaissance des risques liés aux expositions à l'amiante
3.3.2. Contributions des approches expérimentales et épidémiologiques à la connaissance des risques liés aux « faibles » expositions à l'amiante
3.3.3. Les limites imposées par les fluctuations statistiques et les « erreurs de mesure » à la connaissance des « faibles » risques

3.4.La nécessité pratique d'adopter des objectifs de limitation des expositions et les différentes approches envisageables
3.5.Les scénarios d'exposition envisagés
3.6.Estimation des risques de cancer liés aux expositions professionnelles à l'amiante au niveau 0,1 f/ml
3.7.Estimation des risques de cancer liés aux expositions passives à l'amiante au niveau 0,025 f/ml
3.8.Résumé et conclusions

3.8.1. Méthode d'estimation des risques de cancer du poumon et de mésothéliomes aux expositions £ 1 f/ml
3.8.2. Risques estimés aux niveaux de référence actuels de la réglementation française

Références bibliographiques

9 Quantification des risques de cancer du poumon et de mésothéliome associés aux expositions à l'amiante

1. Expositions professionnelles à l'amiante et mortalité par cancer du poumon : éléments quantitatifs

1.1. Vue d'ensemble des études de cohorte

En 1986, McDonald *et al.* notaient que depuis l'étude de Doll en 1955 et y compris celle-ci, 37 études de cohorte avaient été réalisées dans des populations d'hommes exposées professionnellement à l'amiante et 13 dans des populations de femmes. La dernière revue de synthèse de l'ensemble de ces études et de leurs mises à jour successives a été réalisée dans le cadre du rapport « Asbestos in Public and Commercial Buildings : a literature review and synthesis of current knowledge » publié en 1991 par le « Health Effect Institute - Asbestos Research » aux États-Unis et nous avons reproduit dans le tableau 1 le tableau de synthèse qui apparaît dans ce rapport (HEI-AR, 1991).

Tableau 1 : Résumé des observations faites dans le cadre des 47 études de cohorte discutées dans la littérature épidémiologique sur l'estimation des risques liés aux expositions professionnelles à l'amiante (d'après Nicholson (1986), augmenté des études publiées entre 1985 et 1990).

Etude et type de fibres	Cancer du Poumon [1]			Mésothéliome[2]		
	Observés [3]	Attendus	diff.	Pleural	Péritonéal	Total[4]
Chrysotile						
Acheson *et al*. 1982	6	4.5	1.5	1	0	1
Dement *et al*. 1983 a,b	35	11.1	23.9	0	1	1
McDonald *et al*. 1983a	59	29.6	29.4	0	1	1
McDonald *et al*. 1980	230	184.0	46.0	10	0	10
Nicholson *et al*. 1979	25	11.1	13.9	1	0	1
McDonald *et al*. 1984	73	49.1	23.9	0	0	0
Piolatto *et al*. 1990	22	19.9	2.1	2	0	2
Weiss et Hughes1977	4	4.3	-0.3	0	0	0
Chrysotile prédominant						
McDonald *et al*. 1983b	53	50.5	2.5	10	4	14
Robinson *et al*. 1979	49	36.1	12.9	4	5	13
Robinson *et al*. 1979 (F)	14	1.7	12.3	1	1	4
Mancuso et El-Attar 1967	33	14.8	18.2	1	8	9
Peto *et al*. 1985	152	106.0	46.0	18	0	18
Thomas *et al*. 1982	22	25.8	-3.8	2	0	2
Ohlson et Hogstedt 1985	9	5.7	3.3	0	0	0
Gardner *et al*. 1986	41	42.4	-1.4	1	0	1
Amosite						
Acheson *et al*. 1984	57	29.1	27.9	4	1	5
Seidman *et al*. 1979	83	21.9	61.1	7	7	14
Crocidolite prédominante						
Acheson *et al*. 1982 (F)	13	6.6	6.4	3	2	5
Armstrong *et al*. 1988	91	34.5	56.5	32	1	33

Jones *et al*. 1980b (F)	12	6.3	5.7	13	4	17
Wignall et Fox 1982 (F)	10	3.7	6.3	9	3	12
McDonald et McDonald 1978	7	2.4	4.6	3	6	9
Anthophyllite						
Meurman et al. 1974	21	12.6	8.4	0	0	0
Talc (tremolite)						
Kleinfeld *et al*. 1974	13	4.5	8.5	0	1	1
Brown *et al*. 1979	9	3.3	5.7	0	0	1
Lamm *et al*. 1988	12	5	7	0	0	1
Expositions mixtes						
Aliès-Patin et Valleron 1985	12	5.5	6.5	3	1	4
Albin *et al*. 1984	12	6.6	5.4	4	0	4
Newhouse et Sullivan 1989	229	221.4	7.6	11	0	11
Newhouse et Sullivan 1989 (F)	12	21.1	-9.1	2	0	2
Clemmesen et Hjalgrim-Jensen 1981	47	27.3	19.7	3	0	3
Elmes et Simpson 1977	27	5.0	22.0	8	5	24
Finkelstein 1983	20	3.3	16.7	6	5	11
Henderson et Enterline 1979	63	23.3	39.7	?	?	5
Selikoff *et al*. 1979 (U.S.)	390	93.7	296.3	61	109	170
Selikoff *et al*. 1979 (NY-NJ)	93	13.1	79.9	11	27	38
Kleinfeld *et al*. 1967	10	1.4	8.6	1	2	3
Kolonel *et al*. 1980	35	32.5	2.5	0	0	0
Lacquet *et al*. 1980	21	22.3	-1.3	1	0	1
Newhouse *et al*. 1985	196	73.9	122.1	38	29	67
Newhouse *et al*. 1985 (F)	37	5.0	32.0	14	11	25
Raffn *et al*. 1989	161	89.8	71.2	12	1	13
Nicholson 1976	27	8.4	18.6	8	7	15
Puntoni *et al*. 1979	123	54.9	68.1	0	0	0
Rossiter et Coles 1980	84	100.3	-16.3	29	2	31
Hughes *et al*. 1987	154	115.5	38.5	4	0	4

[1] Les cancers du poumon incluent tous les cancers respiratoires dans certaines études.
[2] Les cas de mésothéliome se produisant hors de la cohorte ou de la période pour lesquelles les cancers du poumon sont rapportés ont été exclus.
[3] Dans quelques études, il n'est pas clair que les cas de mésothéliomes aient été exclus des cas de cancers du poumon observés.
[4] La colonne « mésothéliome total » inclue les cas de site inconnu, et peut donc excéder la somme « pleural + péritonéal »

S'il s'est avéré nécessaire de recueillir cet ensemble impressionnant d'informations épidémiologiques, c'est que l'étude de l'association entre les expositions à l'amiante et la mortalité par cancer du poumon est compliquée par différents facteurs (McDonald *et al.*, 1986) :

- il est impossible de distinguer individuellement les cas de cancer du poumon qui sont dus à l'amiante des cancers du poumon d'autres origines ;
- trois composantes de l'exposition - la dose, les types géologiques et morphologiques de fibres et le type de procédé industriel de traitement des minerais - sont intimement liées et peuvent *a priori* influencer le niveau des risques ;
- les périodes d'exposition pertinentes du point de vue des risques de cancer du poumon vont de 20 à 30 ans et les niveaux d'exposition qui ont pu prévaloir dans un passé lointain ont dû le plus souvent être estimés avec une marge d'incertitude importante ;

• le tabac est un cofacteur puissant, tout comme d'autres cancérogènes de l'environnement de travail, mais ceux-ci ne peuvent être connus de façon parfaitement fiable et précise (ni au sein des cohortes étudiées ni dans les populations qui servent de référence) ;
• l'interprétation des observations faites sur des cohortes peut dépendre sensiblement du choix de la population choisie comme référence.

D'une façon générale, il ressort de l'examen des observations brutes recueillies dans le cadre de ces différentes études (McDonald *et al.*, 1986 ; Weill *et al.*, 1986 ; HEI-AR 1991), que les accroissements de risque de cancer du poumon les plus modérés sont observés chez les mineurs et fabricants de produits de friction ; ils sont plus élevés chez les fabricants d'amiante ciment et d'autres produits manufacturés et plus élevés encore chez les travailleurs de l'amiante textile. Ainsi, c'est lorsque les fibres sont les plus individualisées, les plus longues et les plus fines (comme dans le cas de l'amiante textile par exemple) que les risques sont les plus élevés ; à l'inverse, dans les situations où les fibres sont moins individualisées, moins longues et moins fines (comme par exemple dans l'extraction et le premier traitement des minerais), les risques de cancer du poumon sont les moins importants.

Le cumul des observations recueillies dans les 47 cohortes regroupées selon l'origine géologique principale des fibres tableau 2 montre par ailleurs clairement qu'il n'existe aucune origine géologique de fibres qui ne soit pas associée à un accroissement statistiquement significatif et quantitativement net de la mortalité par cancer du poumon.

Deux éléments quantitatifs doivent cependant être pris en compte avant que les différences d'excès de risque de cancer du poumon observées entre les différentes cohortes puissent recevoir la moindre interprétation (Elmes, 1994 ; Hughes *et al.*, 1986) : la précision statistique des estimations de risque fournies par les différentes études et la valeur des expositions cumulées dans les différentes cohortes.

Tableau 2 : Résumé des observations recueillies dans les 47 études de cohortes prises en considération dans le rapport du HEI-AR (1991) et rassemblées selon l'origine géologique des fibres constituant l'exposition des membres de la cohorte.

Type de fibre	Nb d'études	Cancer du poumon (cp)			Mésothéliome			Total méso excès cp
		Observés O (SMR)	Attendus E	Excès cp O - E	Pleural	Péritonéal	Total (a)	
Chrysotile	8	454 (1,45)	313,6	140,4	14	2	16	0,11
Principalement chrysotile	8	373 (1,32)	283,0	90,0	37	18	61	0,67
Amosite	2	140 (2,75)	51,0	89,0	11	8	19	0,21
Principalement crocidolite	5	133 (2,48)	53,5	79,5	60	16	76	0,96
Anthophyllite	1	21 (1,67)	12,6	8,4	0 (b)	0 (b)	0 (b)	0
Talc (trémolite)	3	34 (2,66)	12,8	21,2	0	1	3	0,14
Expositions mixtes	20	1753 (1,90)	924,3	828,7	216	199	407	0,49
Ensemble	47	2908 (1,76)	1650,8	1257,6	338	244	582	0,46

(a) Le nombre « total « de mésothéliomes observés peut être supérieur à la somme des nombres recensés dans les catégories « pleural » et « péritonéal » quand la localisation n'est pas précisée dans la publication source.

(b) Depuis la publication du HEI-AR de 1991, Meurman *et al.* (1994) et Karjalainen et al. (1994) ont publié une mise à jour de leur cohorte de mineurs d'anthophyllite comportant 3 mésothéliomes pleuraux et 1 péritonéal.

La précision statistique des études dépend à la fois de l'effectif de la cohorte, du délai écoulé depuis le début des expositions (on considère en général qu'en dessous d'une latence minimale de 10 ans aucun excès de risque ne peut être observé), du nombre d'années pendant lesquelles les décès par cancer du poumon sont enregistrés au-delà de cette période de latence minimale et du taux d'incidence des cancers du poumon dans la population considérée. Ces facteurs déterminent finalement la valeur du nombre de décès par cancer du poumon « attendus » au delà de la période de latence minimale, nombre qui mesure la précision statistique d'une étude de cohorte. Les nombres « attendus » de décès par cancer du poumon dans les différentes études de cohortes sont donnés dans le tableau 1. Il existe des différences majeures entre les 47 études de cohortes répertoriées dans ce tableau du point de vue de la précision statistique : 8 études présentent de 100 à 400 décès par cancer du poumon « attendus », 9 de 50 à 100 décès attendus, 25 de 10 à 50 décès attendus et 5 moins de 10 décès attendus. Le poids d'une étude particulière dans toute conclusion à caractère général doit donc prendre en compte cette variabilité.

Toutes les études de cohorte pour lesquelles une gradation de la durée et/ou du niveau des expositions a pu être étudiée (McDonald *et al*., 1986) montrent que l'accroissement de risque de cancer du poumon est lié à ces deux paramètres. De façon plus précise, les études dans lesquelles on a pu quantifier individuellement l'exposition cumulée montrent que celle-ci influence directement et notablement le risque de cancer du poumon. Pour pouvoir comparer les excès de risque observés dans des contextes d'exposition variés du point de vue des types de fibres et/ou des procédés industriels utilisés pour leur traitement, il est donc impératif de ramener ces comparaisons à des expositions cumulées à l'amiante comparables (Hughes *et al*., 1986).

1. 2. La relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml x année) et risque relatif de mortalité par cancer du poumon

En 1986, McDonald *et al*. dénombraient 11 études de cohorte fournissant des informations d'exposition professionnelle suffisamment détaillées et fiables pour permettre une étude de la relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml x année) et mortalité par cancer du poumon. Il s'agissait de cohortes de travailleurs de mines d'amiante, de manufactures d'amiante textile, de fabriques de produits de friction ou d'amiante ciment. Différents auteurs et différents groupes d'experts ont proposé de fonder leurs conclusions sur des ensembles d'études de cohorte soit plus restreints, soit plus larges. Hughes *et al*. (1986) adoptent ainsi une définition plus restrictive des cohortes à prendre en considération et fondent en 1986 leurs estimations de risque sur un ensemble de 7 cohortes. Ils excluent par exemple les études qui présentent une relation exposition cumulée x risque relatif s'écartant significativement de la linéarité parce qu'un risque relatif particulièrement élevé est observé de façon difficile à interpréter dans une catégorie d'exposition basse. Nicholson, dans une revue plus récente (1991), retient *a priori* 9 études qui fournissent des informations qu'il considère comme fiables sur les expositions cumulées mais en exclut deux pour quantifier la relation exposition cumulée x risque : l'une qui fournit des estimations beaucoup plus imprécises que les autres parce que les expositions y sont beaucoup plus basses que dans les autres études, l'autre parce que la proportion de fumeurs dans la population étudiée étant particulièrement faible, les nombres observés de décès par cancer du poumon y sont significativement inférieurs aux nombres attendus.

D'une façon générale selon les différents auteurs, pour l'ensemble des cohortes examinées, la relation observée entre l'exposition cumulée (exprimée en f/ml x année) et le risque relatif de mortalité par cancer du poumon est remarquablement proche d'une relation linéaire sans seuil

(droite dont l'ordonnée à l'origine correspond au risque relatif 1) et nous avons reproduit dans la figure 1 l'une des nombreuses illustration de cette observation (Omenn *et al.*, 1986).
Cette observation permet d'écrire le risque relatif de décès par cancer du poumon (RRp = nombre de cas observés / nombre de cas attendus) dans ces cohortes professionnelles sous la forme :
RRp = Cas observés/Cas attendus = 1 + (Kp) x (EC)
où :
• EC = Σ f x d est l'exposition cumulée exprimée « f/ml x année » c'est à dire la somme des produits des niveaux d'exposition « f » (en f/ml) rencontrés au cours de l'histoire professionnelle par les durées « d » (en année) pendant lesquelles ces niveaux ont prévalu.

• Kp est la pente qui donne la variation du risque relatif de mortalité par cancer du poumon par unité supplémentaire d'exposition cumulée (1 f/ml x année).

De façon équivalente, l'excès de décès par cancer du poumon attribuable à une exposition à l'amiante dans ces cohortes professionnelles peut être écrit sous la forme :

Excès de cas attribuable = Cas observés - Cas attendus = (Kp) x (EC) x (Cas attendus)

D'après les observations épidémiologiques faites dans les cohortes exposées professionnellement, le nombre de décès par cancer du poumon attribuable à l'exposition à l'amiante est donc proportionnel à trois facteurs (Weill *et al.*, 1986) :

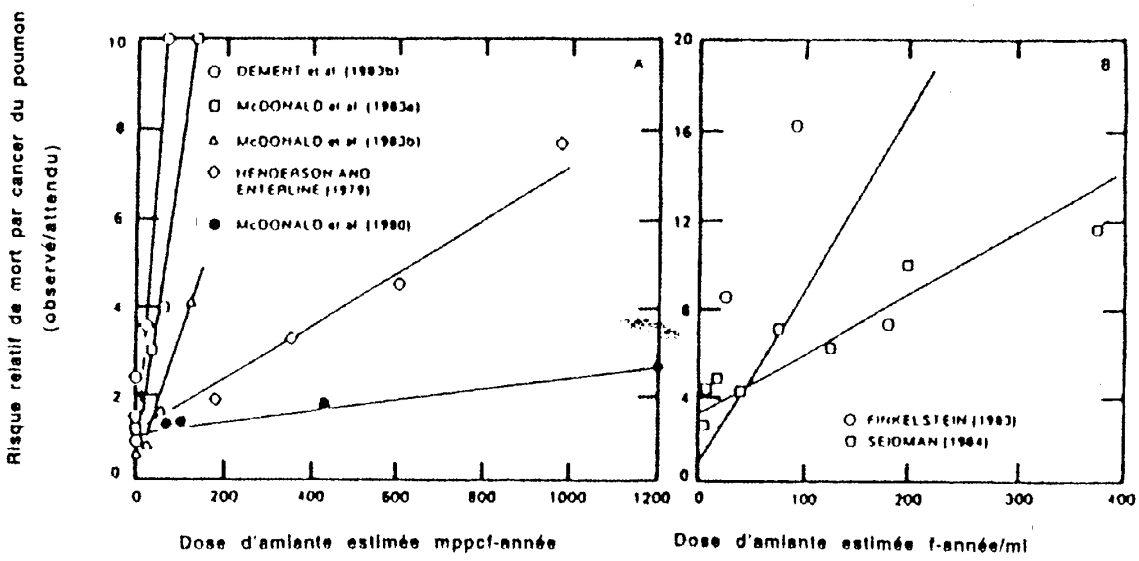


Figure 1 : Relation entre l'exposition cumulée à l'amiante et le risque de mortalité par cancer du poumon dans 7 études de cohortes professionnelles *(D'après Omenn et al. (1986))*.

1. le nombre de décès par cancer du poumon attendu dans la cohorte. Celui-ci dépend à la fois du nombre de personnes années « à risque » et des taux de mortalité par cancer du poumon dans la population de référence. Le nombre de décès par cancer du poumon attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante est ainsi plus important chez les hommes que chez les femmes, plus élevé dans les populations comportant plus de fumeurs,
2. l'exposition cumulée reçue depuis le début de l'exposition, chaque f/ml x année supplémentaire apportant le même accroissement de risque relatif depuis la valeur « zéro » f/ml x année,

3. un coefficient de proportionnalité Kp dont la valeur peut *a priori* dépendre de la population étudiée et des caractéristiques de l'exposition dont ne rend pas compte l'exposition cumulée.

Nous préciserons plus loin les limites du domaine dans lequel la validité de ce modèle peut être considérée comme établie, limites tracées par les caractéristiques des cohortes auxquelles il s'ajuste.

A cette étape nous nous bornerons à remarquer que ce modèle, puisqu'il s'ajuste de façon tout à fait satisfaisante aux observations recueillies dans les cohortes sur lesquelles il est fondé, permet d'ajuster les comparaisons entre celles-ci sur d'éventuelles différences d'exposition cumulée et de taux de mortalité dans les populations de référence en comparant simplement les coefficients Kp.

Nicholson (1986) est le seul auteur qui ait réalisé une analyse comparative systématique des valeurs de Kp observées dans les études de cohorte et nous avons reproduit dans la figure 2 le schéma dans lequel il a résumé ses analyses. Le tableau 3 donne par ailleurs certaines des informations numériques représentées par cette figure et qu'on peut trouver dans diverses publications, notamment, sous leur forme la plus complète dans le rapport HEI-AR de 1991 (HEI-AR, 1991).

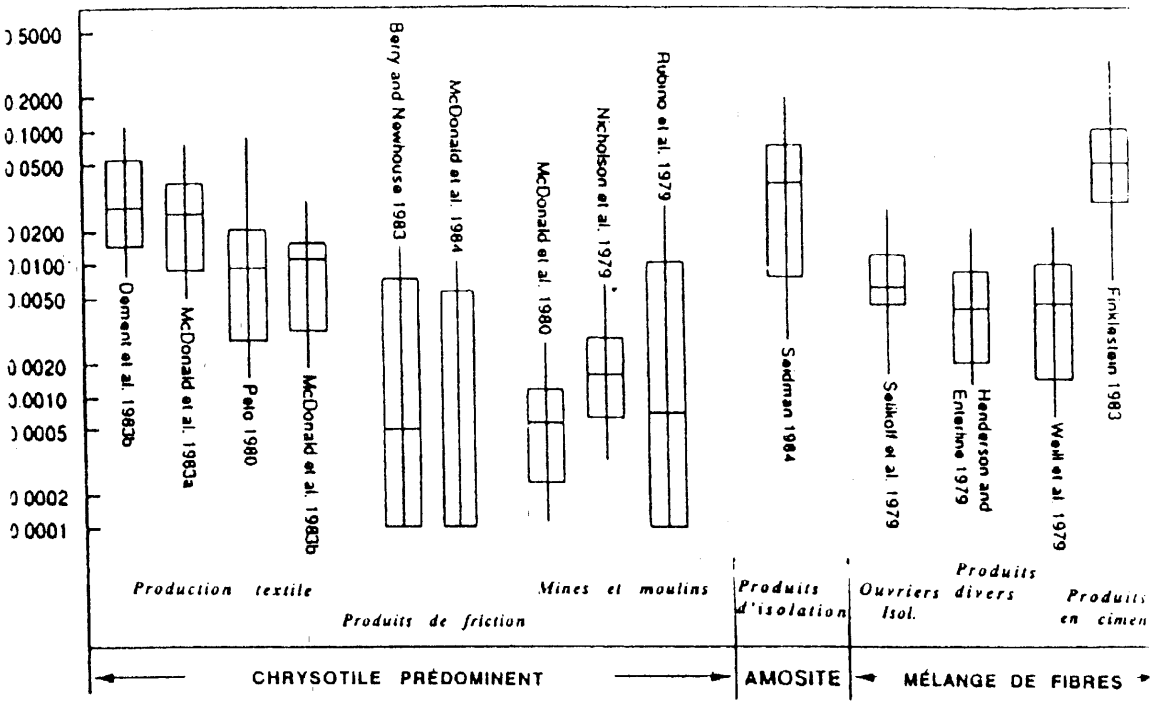


Figure 2 : Représentation graphique des pentes (Kp) des droites exposition cumulée (en f/ml) x risque relatif de mortalité par cancer du poumon ajustées aux observations de 14 cohortes exposées professionnellement à l'amiante *(d'après Nicholson (1986))*.

Les pentes Kp prennent des valeurs différentes selon les études. La pente la plus faible est observée par McDonald *et al*. (1984) dans une population fabriquant des produits de friction à partir de

chrysotile (Kp = + 0,01 %) et la plus forte par Finkelstein (1983) chez des travailleurs de l'amiante ciment exposés à des fibres mixtes (Kp = + 6,7 %). Le rapport de ces deux valeurs est considérable puisqu'il s'élève à 670. Les valeurs les plus extrêmes ont d'ailleurs fait l'objet de nombreux débats dans la littérature épidémiologique. Nombre d'auteurs (HEI-AR 1991) s'accordent pour considérer que la valeur très élevée observée par Finkelstein (Kp = + 6,7 %) résulte selon toute vraisemblance d'erreurs systématiques d'évaluation des expositions. Hughes (1994) considère par ailleurs que la valeur observée par Dement *et al*. (1983b) dans l'usine d'amiante textile de Caroline du Sud (+ 2,8 %) est « anormalement » élevée et Nicholson (1991) que la valeur observée par McDonald *et al*. (1984) dans la fabrique de produits de frictions à base de chrysotile au Québec (+ 0,01 %) est « anormalement » basse.

Tableau 3 : Accroissement du risque relatif de mortalité par cancer du poumon (Kp exprimé en %) pour une unité supplémentaire d'exposition cumulée aux fibres d'amiante (1 f/ml x année) dans les 14 cohortes exposées professionnellement revues par Nicholson (1986) ; cf figure 2.

Fibres	**Secteurs**	**Études**	**Kp (%)**
Chrysotile	Textile	Dement *et al.* (1983b)	+ 2,8
principalement		McDonald *et al.* (1983a)	+ 2,5
		McDonald *et al.* (1983b)	+ 1,4
		Peto (1980a)	+ 1,1
	Mines et moulins	Nicholson *et al.* (1979)	+ 0,17
		Rubino *et al.* (1979)	+ 0,075
		McDonald *et al.* (1980)	+ 0,06
	Produits de friction	Berry *et al.* (1983)	+ 0,058
		McDonald *et al.* (1984)	+ 0,01
Amosite	Isolation	Seidman (1984)	+ 4,3
Expositions mixtes	Amiante ciment	Finkelstein (1983)	+ 6,7 + 0,53
		Weill *et al.* (1979)	
	Produits mixtes	Henderson *et al.* (1979)	+ 0,49
	Isolation	Selikoff *et al.* (1979)	+ 0,75

Il n'y a évidemment aucune raison de donner un poids particulier aux valeurs les plus extrêmes et c'est la lecture de l'ensemble des observations résumées dans les tableaux 2 et 3 qui permet de faire les commentaires suivants :

1. les 14 pentes observées sont toutes positives,
2. les valeurs les plus élevées sont observées dans les 4 études de travailleurs de l'amiante textile de type chrysotile (valeur médiane : + 2,0 %) et dans l'unique cohorte de sujets exposés à l'amosite (+ 4,3 %),
3. les valeurs les plus basses sont observées dans les 5 études de travailleurs de mines, moulins et fabriques de produits de friction à base de chrysotile (valeur médiane : + 0,06 %),
4.des valeurs intermédiaires (valeur médiane : + 0,5 %) sont observées dans les cohortes de fabricants d'amiante ciment ou de produits divers et d'isolateurs présentant des expositions mixtes à l'amiante (à la fois aux amphiboles et au chrysotile).

Le type de traitement industriel des minerais et fibres d'amiante, bien plus que leur origine géologique (chrysotile ou amphiboles), semble ainsi jouer un rôle déterminant dans le niveau de leur cancérogénicité pulmonaire chez l'homme. Il n'est cependant pas possible d'interpréter les différences entre études sans prendre en compte les imprécisions des estimations qu'elles fournissent.

Les nombres de cancers du poumon observés dans les différentes études de cohorte sont sujets à des fluctuations aléatoires qui sont la première source d'imprécision des estimations de Kp. D'une façon générale, l'imprécision « statistique » des différentes estimations correspond à un facteur multiplicatif de l'ordre de 2. A titre d'exemple, l'estimation Kp = + 1,4 % donnée par McDonald *et al*. (1983b) pour une cohorte de travailleurs de l'amiante textile exposée au chrysotile correspond approximativement à un intervalle de confiance de 0,7 % à 2,8 %. Dans quelques études, le facteur d'imprécision statistique est notablement plus important. C'est le cas pour les études de petite taille (Rubino *et al*., 1979 : imprécision d'un facteur 10 environ) et pour celles dans lesquelles les valeurs observées sont particulièrement basses (Berry *et al*., 1983 : imprécision d'une facteur 10 environ ; McDonald *et al*., 1984 : imprécision d'un facteur 50 environ).

La seconde source d'imprécision des estimations de Kp est l'existence d'incertitudes relatives aux expositions. Le facteur multiplicatif d'imprécision supplémentaire liée à ces incertitudes a lui aussi un ordre de grandeur égal à 2. Dans le cas de la cohorte des travailleurs de l'amiante textile de McDonald *et al*. (1983b) prise plus haut comme exemple, l'intervalle d'incertitude globale de l'estimation de Kp (+ 1,4 %) est finalement de + 0,3 % à + 5,7 % soit, approximativement, un facteur 20 entre la borne inférieure et la borne supérieure de cet intervalle.

L'importance des incertitudes des différentes estimations de Kp invite donc à la plus grande prudence dans l'interprétation des différences entre études. Ainsi, Hughes *et al*. (1986) recommandent de choisir un modèle indépendamment de l'origine géologique des fibres (chrysotile ou fibres mixtes) et McDonald (1985) considère qu'on peut probablement appliquer le même modèle à toutes les circonstances d'exposition professionnelle.

C'est cette position qui a été adoptée par les 6 groupes d'expertise constitués sous l'égide de pouvoirs publics pour évaluer les risques de cancer liés aux expositions à l'amiante (HEI-AR 1991) et le tableau 4 rapporte les valeurs du coefficient Kp adoptées par ces différents groupes.

Quatre de ces groupes d'expertise ont adopté comme estimateur ou comme valeur moyenne géométrique d'un intervalle d'incertitude la valeur Kp = + 1,0 % : trois aux États-Unis (l'« Environmental Protection Agency » en 1986, le « National Research Council » en 1984 et le « Health Effect Institute - Asbestos Research » en 1991) et un en Grande-Bretagne (la « Health Safety Commission » en 1985). Un groupe d'expertise a proposé une valeur moyenne géométrique plus basse (+ 0,29 %) au sein d'un intervalle d'incertitude d'une amplitude considérable (+ 0,02 % à + 4,2 %) : l'« Ontario Royal Commission » au Canada. Enfin, un groupe a adopté une valeur plus élevée (+ 2,0 %) la « Consumer Product Safety Commission » des États-Unis.

Tableau 4 : Accroissement du risque relatif de mortalité par cancer du poumon (Kp exprimé en %) pour une unité supplémentaire d'exposition cumulée aux fibres d'amiante (f/ml x année) : valeurs adoptées par les différents groupes d'expertise cités dans le rapport de 1991 du HEI-AR et par ce groupe lui-même.

Groupe d'expertise	Nb d'études prises en compte	Valeurs de Kp adoptées (%)
Consumer Product Safety Commission (U.S.A., 1983)	11/16	+ 0,3 à + 3,0
National Research Council (U.S.A., 1984)	9/16	+ 2,0
Ontario Royal Commission (Canada, 1984)	7/16	+ 0,02 à + 4,2
Health and Safety Commission (U.K., Doll et Peto, 1985)	2/16	+ 1,0
Environmental Protection Agency (U.S.A., Nicholson 1986)	14/16	+ 1,0
Health Effects Institute - Asbestos Research (U.S.A., 1991)	16/16	+ 1,0

Compte tenu de l'ensemble des observations qui précèdent, il paraît raisonnable d'adopter une valeur unique du coefficient de risque Kp, égale à + 1,0 % quel que soit l'origine géologique des fibres.

1.3.Les risques de cancer du poumon associés aux expositions conjointes au tabac et à l'amiante

L'exposition professionnelle aux fibres d'amiante et la consommation de tabac peuvent combiner leurs effets sur le risque de cancer du poumon de différentes façons (Saracci, 1977).
Ou bien chacun de ces deux facteurs agit indépendamment de l'autre et ajoute un accroissement qui lui est propre au taux d'incidence du cancer du poumon dans la population considérée. Dans ce cas, le taux d'incidence du cancer du poumon chez les sujets exposés à la fois à l'amiante et à la consommation de tabac (Iat) s'écrit comme la somme de trois termes :
$Iat = I_0 + I_0 \times (RRa - 1) + I_0 \times (RRt - 1)$
où :
- I_0 est le taux d'incidence du cancer du poumon chez les sujets non exposés à l'amiante et non fumeurs,
- RRa est le risque relatif lié à l'exposition à l'amiante seulement,
- RRt est le risque relatif lié à l'exposition à la consommation de tabac seulement,
et on parle d'action conjointe « additive ». Dans cette situation, le nombre de cas supplémentaires attribuables à l'un des deux facteurs au sein d'une population est indépendant de la prévalence de l'exposition à l'autre facteur dans cette population.

Ou bien ces deux cancérogènes pulmonaires agissent en synergie simple et chacun d'eux multiplie par un facteur qui lui est propre (le risque relatif) le taux d'incidence du cancer du poumon dans la population considérée. Dans ce cas, le taux d'incidence du cancer du poumon chez les sujets exposés à la fois à l'amiante et à la consommation de tabac s'écrit (avec les notations précédentes) comme le produit de trois termes :
$Iat = I_0 \times (RRa) \times (RRt)$,
et on parle d'action conjointe « multiplicative ». Dans cette situation, le nombre de cas supplémentaires attribuable à l'un des deux facteurs au sein d'une population est d'autant plus important que la prévalence de l'exposition à l'autre facteur dans cette population est elle-même importante.

Ou bien les risques associés aux expositions conjointes à l'amiante et à la consommation de tabac présentent une configuration différente des deux précédentes et diverses formes d'action conjointe peuvent alors se présenter, par exemple une synergie complète lorsqu'un facteur ne peut avoir d'effet qu'en présence de l'autre.

La première revue d'ensemble sur les risques associés aux expositions conjointes à l'amiante et à la consommation de tabac a été publiée par Saracci en 1977. Celui-ci recensait 5 études de cohorte et une étude cas-témoins présentant des informations quantitatives sur les expositions professionnelles à l'amiante et sur la consommation de tabac. Il concluait de l'analyse de l'ensemble de ces études que le modèle additif était le moins plausible et le modèle multiplicatif le plus plausible bien que d'autres formes d'action conjointe ne puissent être formellement exclues.

De nouvelles revues de synthèse ont été publiées depuis le premier travail de Saracci. En 1985, Berry *et al*. passaient en revue les 6 études de cohortes apportant des informations sur l'effet conjoint de l'exposition à l'amiante et à la consommation de tabac et concluaient à nouveau que le modèle additif ne rendait pas compte des observations et que le modèle multiplicatif ne pouvait être rejeté. Commentant ces résultats, McDonald *et al*. (1986) notaient que le risque relatif de cancer du

poumon lié à l'exposition professionnelle à l'amiante était plutôt plus élevé chez les non-fumeurs de ces 6 cohortes (RRa = 17 cas observés/ 6 cas attendus = 3,0) que chez les fumeurs (RRa = 131 cas observés/ 69 cas attendus = 1,8). Ils remarquaient cependant aussi que ces valeurs résultaient de calculs indirects nécessités par l'absence de connaissance de la consommation de tabac individuelle des membres des cohortes professionnelles et que la précision des observations faites chez les non fumeurs était largement inférieure à celles faites chez les fumeurs, pour conclure avec Berry à l'inadéquation du modèle additif et à l'admissibilité du modèle d'action conjointe multiplicative.

La revue la plus récente publiée sur l'action conjointe des expositions à l'amiante et à la consommation de tabac sur le risque de cancer du poumon a été réalisée par Vainio *et al*. en 1994. Ces auteurs ont recensé 10 études de cohorte et 6 études cas-témoins permettant d'estimer les risques relatifs associés aux expositions à l'amiante, à la consommation de tabac et à la conjonction ces deux facteurs. Ils observent que si divers types d'effets conjoints ont été observés dans ces 16 études, les résultats considérés dans leur ensemble indiquent qu'une action conjointe de type multiplicatif est un modèle satisfaisant dans les populations présentant des expositions professionnelles élevées à l'amiante.

Du point de vue de l'estimation des risques de cancer du poumon liés aux expositions à l'amiante nous adopterons donc ici un modèle multiplicatif. C'est également le choix que recommandent divers auteurs (Hughes *et al*., 1986 ; Nicholson, 1991 ; McDonald *et al*., 1986) et les 6 groupes d'expertise évoqués au paragraphe précédent.

1.4. Le domaine de validité « établie » du modèle de croissance linéaire du risque relatif de mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée à l'amiante

La validité du modèle d'accroissement linéaire du risque relatif de mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée à l'amiante a été établie pour un ensemble de cohortes et moyennant un certain nombre de limitations méthodologiques.

1.4.1. Caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées :

- Si des expositions cumulées très faibles ont pu être explorées dans ces cohortes et le modèle linéaire sans seuil ajusté de façon satisfaisante, c'est principalement parce que la gamme des durées d'exposition explorée était très large (de quelques mois à plusieurs décennies).
- Comme le rappelle, par exemple, Le Gales (1984), les niveaux d'exposition rencontrés dans ces cohortes varient de quelques f/ml à quelques dizaines de f/ml avec des valeurs extrêmes allant de 1 f/ml (Peto, 1980a) à plus de 250 f/ml (McDonald *et al*., 1979).
- L'effet propre du niveau des expositions, à exposition cumulée comparable, n'a donc pas pu être étudié en deçà de 1 f/ml. Par ailleurs la dépendance linéaire sans seuil du risque relatif de mortalité par cancer du poumon par rapport à l'exposition cumulée ne démontre pas en elle-même l'existence d'un effet linéaire sans seuil du niveau des expositions.
- Dans les populations étudiées, les expositions sont permanentes (toutes les heures de la journée, tous les jours de la semaine et pendant toutes les semaines de travail de l'année). Aucune information directe n'est donc apportée par ces études sur les risques associés aux expositions présentant une distribution temporelle irrégulière (expositions discontinues ou sporadiques). Ces études ne permettent donc pas de savoir si de telles expositions sont associées à des niveaux de risque de cancer du poumon plus élevés ou, au contraire, moins élevés que des expositions cumulées comparables délivrées de façon continue.

S'agissant de populations exposées professionnellement, c'est, dans la très grande majorité des cas, autour de l'âge de 20 ans que les expositions ont commencé ; on ne dispose donc que de très peu d'informations pour savoir si les risques relatifs de cancer du poumon varient quand les expositions

commencent à des âges plus élevés et d'aucune information relatives aux risques concernant les enfants ou les adolescents dans ces cohortes.

- Les populations étudiées ayant été très souvent exposées à l'amiante tout au long de leur vie professionnelle et la latence d'expression du risque de cancer du poumon étant en moyenne de 20 à 30 ans, on ne dispose pratiquement pas de données permettant de savoir si l'accroissement de risque relatif lié à une exposition à l'amiante est bien acquis jusqu'à la fin de la vie ou, au contraire, régresse un certain temps après la fin de l'exposition (Sanden *et al*., 1992).

1.4.2. Prise en compte de la consommation de tabac

La prise en compte directe de la consommation individuelle de tabac, le plus souvent nécessairement rétrospective, a généralement été impossible dans ces études de cohorte. On a donc dû se limiter à une prise en compte indirecte en comparant le nombre de décès par cancer du poumon dans chaque cohorte au nombre de décès attendus dans la population générale prise comme référence. Les inconvénients de cette approche sont limités par les résultats des enquêtes cas-témoins et de cohorte qui montrent que les expositions au tabac et à l'amiante ont un effet combiné sur le risque relatif de mortalité par cancer du poumon proche du modèle multiplicatif (cf. § 1.3 ci-dessus). La validité des coefficients de risque fournis par les études de cohorte dépend alors seulement, mais beaucoup, du choix judicieux d'une population de référence. C'est non seulement la cohorte étudiée dans son ensemble qui doit avoir une consommation de tabac comparable à celle de la population de référence mais encore chacun des sous-groupes étudiés séparément au sein de cette cohorte, par exemple ceux qui sont définis sur la base des expositions cumulées ou de la latence. D'une façon générale, il est impossible de savoir si le mode indirect de prise en compte de la consommation de tabac a conduit à une sous-estimation ou à une surestimation des risques. Toutes les situations peuvent en effet se présenter *a priori* : populations professionnelles ayant une consommation supérieure à celle de la population générale compte tenu, par exemple, de particularités socio-économiques, ou, au contraire, populations ayant une consommation inférieure à celle de la population générale (par exemple pour des raisons de sécurité de l'exercice de leur profession). Berry (1994) remarque ainsi que les études de cohortes qui présentent des nombres observés de décès par cancer du poumon significativement inférieurs aux nombres attendus révèlent selon toute vraisemblance l'existence de populations consommant moins de tabac que la population prise comme référence. C'est pour tenir compte de cette source d'erreur éventuelle que les 6 groupes d'expertise évoqués plus haut (§1.3, tableau 4) ont établi leurs choix de coefficient de risque en réanalysant, si nécessaire, les données originales des cohortes étudiées en choisissant la population de référence qui leur est apparue la plus pertinente.

1.4.3. Quantification des expositions

Comme on l'a déjà signalé plus haut, la quantification du niveau des expositions rencontrées tout au long de l'histoire professionnelle des membres de chaque cohorte a été nécessairement rétrospective. Ceci pose le problème de la représentativité spatiale et temporelle des mesures environnementales réalisées et, par conséquent, de leur pertinence en tant que mesure de l'exposition cumulée des individus. Ceci pose également le problème de la réexpression, au moyen de facteurs de conversion, de mesures réalisées par diverses méthodes en « équivalent f/ml » qui auraient été mesurés grâce à la méthode de référence. L'existence d'incertitudes et d'erreurs sur la détermination des expositions conduisent à des erreurs d'estimation des pentes des relations exposition cumulée x risque relatif (Kp) :

- c'est d'abord le cas quand l'exposition d'un groupe est surestimée/sous-estimée lorsqu'on utilise des mesures de contrôle réalisées en suréchantillonnant/sous-échantillonnant les lieux ou les moments d'exposition maximale ; la sous-estimation de l'exposition d'une cohorte conduit à surestimer le coefficient Kp et la surestimation de l'exposition de la cohorte à sous-estimer ce coefficient,

• c'est ensuite le cas des imprécisions liées à l'usage de facteurs de conversion ; on a vu plus haut que les corrélations entre mesures appariées réalisées par deux méthodes étaient souvent modérées ou faibles (0,4 à 0,6) et ceci conduit à amortir les relations exposition cumulée x risque.
Compte tenu de l'ensemble de ces considérations, il n'est malheureusement pas possible d'assortir le choix d'un coefficient de risque (Kp = + 0,01) d'une marge d'incertitude. Si les fluctuations aléatoires des nombres observés de cancer sont importantes et quantifiables, elles ne constituent qu'une partie seulement de l'ensemble des incertitudes et aucune quantification solide des autres sources d'incertitude (niveau réel des expositions cumulées, pertinence du choix des populations de références, nature exacte des mélanges de fibres en cause dans les populations étudiées et dans celles chez lesquelles on veut estimer des risques) n'est en fait disponible.

1.5. Conclusions : choix d'un modèle de calcul des risques de mortalité par cancer du poumon pour les expositions professionnelles aux fibres d'amiante

Les observations épidémiologiques recueillies sur 47 cohortes exposées professionnellement à l'amiante établissent clairement que les expositions professionnelles à toutes les variétés de fibres d'amiante sont associées causalement à un accroissement du risque de cancer du poumon. Cet accroissement est d'autant plus marqué que les expositions cumulées sont importantes (exposition à des niveaux élevés et/ou pendant de longues périodes de temps).

Le modèle qui apparaît le plus approprié pour quantifier l'excès de mortalité par cancer du poumon attribuable aux expositions professionnelles à l'amiante dans les populations soumises à des expositions professionnelles continues aux fibres d'amiante (40 h par semaine et 48 semaines par an, soit 1920 h par an) résulte des analyses quantitatives détaillées réalisées sur une quinzaine de cohortes exposées professionnellement à l'amiante et disposant d'une qualité de quantification des expositions cumulées considérée comme satisfaisante, c'est un modèle :

- linéaire en fonction de l'exposition cumulée et sans seuil par rapport à celle-ci,
- identique pour des fibres de différentes provenances géologiques,

multiplicatif par rapport à la mortalité par cancer du poumon dans la population considérée,

- impliquant que l'accroissement de risque acquis par un individu l'est jusqu'à la fin de sa vie,
- présentant un coefficient d'accroissement du risque relatif de mortalité par cancer du poumon pour une exposition à 1 f/ml x année supplémentaire égal à + 1,0 %.

Ce modèle décrit de façon satisfaisante les risques de décès par cancer du poumon observés dans la quinzaine de cohortes exposées professionnellement à l'amiante où les expositions cumulées ont pu être quantifiée de façon satisfaisante. Les niveaux d'exposition rencontrés dans ces cohortes vont de 1 f/ml à plus de 200 f/ml et les expositions cumulées de 0 à 400 f/ml x année.

2. Expositions professionnelles à l'amian te et risque de mésothéliome, éléments quantitatifs

2.1 Vue d'ensemble des études de cohorte

Sur le plan épidémiologique, l'étude des risques de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante présente des particularités différentes de celles des risques de cancer du poumon.

• L'ordre de grandeur du taux d'incidence du mésothéliome est extrêmement faible dans la population générale : 1 à 2 cas par million et par an, tant chez les hommes que chez les femmes. En France, le nombre de décès par cancer de la plèvre enregistrés par l'INSERM à partir du traitement des certificats médicaux de décès s'élevait à 874 cas en 1990 (INSERM, 1993). On peut ainsi estimer pour cette année, (à partir des données recueillies par les 7 registres départementaux du

cancer, (Ménégoz *et al*., 1996) à 529 le nombre de nouveaux cas de mésothéliomes pleuraux correspondant alors que 21 617 décès par cancer du poumon étaient enregistrés la même année. Le mésothéliome pleural est donc une quarantaine de fois plus rare que le cancer du poumon dans la population générale et la précision statistique des informations disponibles sur cette maladie est largement inférieure à celle des informations dont on dispose pour le cancer du poumon.
En contrepartie, le caractère rarissime du mésothéliome en population générale explique que tout cas observé (même isolé) dans une population exposée à l'amiante (même à faible niveau), légitime la suspicion de l'existence d'un risque particulier dans cette population alors qu'il n'en va évidemment pas de même pour un cas de cancer du poumon,

- Ces deux remarques expliquent qu'aucun nombre « attendu » de mésothéliome ne soit calculé dans les cohortes professionnelles tableaux 1 et 2 : le taux d'incidence de référence a été établi de façon beaucoup trop indirecte et incertaine pour que des valeurs numériques fiables soient calculées (cf Chap.8) et les ordres de grandeur des nombres attendus sont de toute façon si bas que la présence d'un à deux cas observés seulement constitue un excès vraisemblablement « statistiquement significatif » pour la quasi-totalité des cohortes (puisqu'environ un à deux cas seulement sont attendus pour chaque million de personnes-années à risque).
- La période de latence d'apparition des mésothéliomes liés aux expositions à l'amiante est extrêmement longue puisqu'elle est exceptionnellement inférieure à 20 ans. La quantification des risques de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante ne peut donc être réalisée que sur des cohortes suivies pendant de très longues périodes de temps.
- Les études de mortalité fondées sur l'usage du certificat médical de décès réunissent en une seule entité trois types de tumeurs pleurales : les mésothéliomes pleuraux (qui seuls sont liés aux expositions à l'amiante), les autres tumeurs primitives de la plèvre et les métastases pleurales d'autres tumeurs. On a vu plus haut que les tumeurs primitives de la plèvre ne correspondent en France, aujourd'hui, qu'à une fraction des décès codés « tumeur de la plèvre » et la réunion de ces trois composantes en une seule entité risque donc d'obscurcir la quantification des relations dose-risque en amortissant ces relations.
- L'exposition à l'amiante est, avec l'âge, le seul facteur de risque connu du mésothéliome. Cependant l'influence extrêmement forte de celle-ci pose le problème difficile de la prise en compte de toutes les expositions à l'amiante rencontrées dans ou hors de la vie professionnelle et de l'évaluation de la part de chacune d'entre elles dans le risque global qui en résulte.

Sur le plan qualitatif, les études de cohorte, notamment les 47 études rapportées dans les tableaux 1 et 2, ont mis en évidence l'existence d'un accroissement incontestable et majeur du risque de mésothéliome dans les populations exposées professionnellement à l'amiante (IARC Monographs n°14, 1977) : mineurs, fabricants de filtres de masques à gaz et de cigarettes, calorifugeurs, ouvriers des chantiers navals, de l'amiante textile ou de la production d'amiante ciment. Sur le plan quantitatif, parmi la douzaine d'études de cohortes professionnelles qui ont permis d'étudier une forme ou une autre de gradation des expositions, toutes ont montré l'existence de risques plus importants dans les groupes les plus exposés (McDonald, 1993).

Les risques de mésothéliome les plus élevés ont été observés pour des expositions à la crocidolite et les moins élevés pour des expositions au chrysotile, les expositions à l'amosite présentant des valeurs intermédiaires (Weill *et al*., 1986). Selon différents auteurs (Huncharek, 1994) ces variations sont liées aux différences de morphologie des fibres d'amiante impliquées, elle même liées à la fois à l'origine géologique des minerais et aux procédés de transformation de ceux-ci. Cependant, pour comparer les risques observés dans les populations présentant des différences qualitatives d'exposition à l'amiante, il est nécessaire de prendre en compte les éventuelles différences de niveau, de durée et de latence d'expositions qui peuvent influencer de façon majeure le niveau des risques de mésothéliome (Elmes *et al*., 1994 ; Nicholson, 1991).

2.2. La relation quantitative entre exposition à l'amiante et risque de mésothéliome

Les seules études qui sont utilisables pour quantifier les risques de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante sont celles qui disposent non seulement d'informations objectives sur les niveaux et durées d'exposition et sur la composition des fibres mais encore d'un recul suffisant depuis le début des expositions (20 ans au minimum) (Elmes *et al.*, 1994). Les études réunissant toutes ces conditions ne sont pas nombreuses et les renseignements qu'elles fournissent sont donc à la fois moins solides que dans le cas du cancer du poumon mais particulièrement précieux. Hughes *et al.* en dénombrent 7 (1986), Nicholson 3 seulement (1991), et le HEI-AR en prend 4 en considération (1991). Nous reviendrons sur ces études après avoir présenté les différentes étapes qui ont conduit à l'élaboration d'un modèle de quantification des risques de mésothéliome liés aux expositions professionnelles à l'amiante (Finkelstein, 1991).

Le modèle « multi-étape » de la cancérogenèse chez l'homme proposé par Armitage et Doll en 1961 (Armitage *et al.*, 1961 ; Breslow *et al.*, 1987 ; Krewski *et al.*, 1992) implique que les taux d'incidence d'un type donné de cancer varient comme une puissance bien définie de l'âge, et, plus généralement, comme une puissance du temps écoulé depuis le début de l'exposition à un facteur de risque donné. Cette puissance correspond au nombre d'étapes que doit franchir une cellule « normale » pour devenir une tumeur cliniquement observable et peut notamment dépendre de la localisation de la tumeur et du facteur de risque considéré. Ce modèle a été ajusté avec succès aux variations de taux d'incidence de nombreux types de cancers en fonction de l'exposition à de nombreux facteurs de risque (Breslow *et al.*, 1987 ; Krewski *et al.*, 1992). Dans le cas du cancer du poumon, par exemple, il s'ajuste parfaitement aux observations recueillies par Doll, Hill et Peto dans la fameuse cohorte des 40 000 médecins anglais et permet d'exprimer de façon extrêmement concise les variations des taux de mortalité par cancer du poumon en fonction des diverses caractéristiques quantitatives et temporelles de la consommation de tabac.

En s'appuyant sur ce modèle, Newhouse et Berry ont émis l'hypothèse en 1976 que l'accroissement du risque de mésothéliome lié à une exposition à l'amiante pourrait être proportionnel à une puissance du délai depuis le moment où a eu lieu cette exposition, l'exposant de cette fonction puissance représentant le nombre d'étapes correspondant à cette tumeur et à ce type d'exposition (Newhouse *et al.*, 1976). En 1982, Peto, Seidman et Selikoff ont montré que conformément aux prédictions de ce modèle, le risque de mésothéliome semblait proportionnel à la puissance 3ème ou 4ème du délai depuis la première exposition dans la cohorte des calorifugeurs d'Amérique du Nord (Peto *et al.*, 1982).

Plus tard, Doll et Peto (1985) ont précisé ce modèle en faisant intervenir le niveau des expositions et émis l'hypothèse que chaque dose d'exposition à l'amiante accroissait l'incidence des mésothéliomes dans les années ultérieures d'une quantité qui était proportionnelle à cette dose et au cube du délai écoulé depuis cette exposition. Ce nouveau modèle a été ajusté de façon satisfaisante à la cohorte des calorifugeurs et aux observations recueillies sur la cohorte britannique des ouvriers de l'amiante textile de Rochdale en Grande-Bretagne (Peto *et al.*, 1985), sur celle des mineurs de crocidolite d'Australie (de Klerk *et al.*, 1989) et, enfin, sur celle des travailleurs de l'amiante-ciment de l'Ontario au Canada (Finkelstein, 1991).

A titre d'illustration, la figure 3 extraite de l'article de Hughes *et al.* (1986) montre bien que le modèle « cubique » par rapport au temps de latence s'ajuste de façon satisfaisante aux cohortes des calorifugeurs d'Amérique du Nord (170 cas observés de mésothéliomes), des ouvriers de l'amiante textile de Rochdale (18 cas observés) et des ouvriers de l'amiante ciment de l'Ontario (11 cas observés).

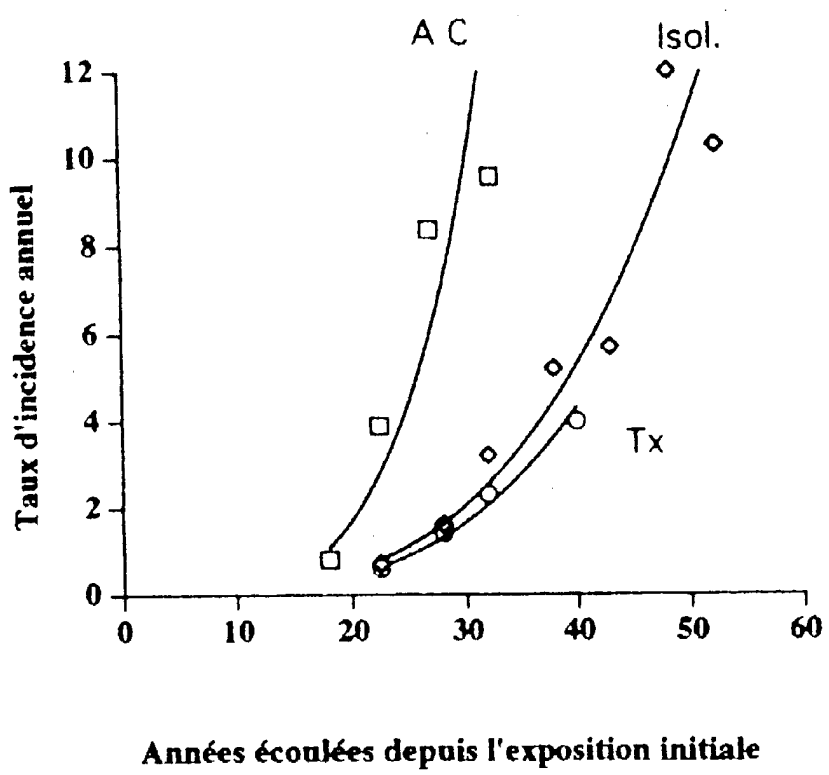


Figure 3 : Représentation graphique de l'ajustement du modèle de variation "cubique" du risque de mésothéliome en fonction du délai depuis le début des expositions pour trois cohortes [Isol = calorifugeurs, Selikoff et al. (1979) ; Tx = amiante textile, Peto (1980b) ; AC = amiante ciment, Finkelstein (1984)].

D'après ces observations, l'excès de taux de mortalité par mésothéliome attribuable aux expositions à l'amiante (ΔIm) dans ces différentes cohortes professionnelles dépend de trois facteurs quantitatifs :
t, le nombre d'années écoulées depuis le début de l'exposition,
d, la durée de cette exposition,
f, le niveau des expositions qui ont prévalu pendant cette période de temps (en f/ml)
et peut s'écrire sous la forme :
$\Delta Im(t) = (Km) \times (f) \times (t - t_0)^{\beta} - (t - t_0 - d)^{\beta}$, pour une exposition qui est terminée depuis t_0 années ou plus ($t-d \geq t_0$)
et
$\Delta Im(t) = (Km) \times (f) \times (t - t_0)^{\beta}$, pour une exposition qui est en cours ou dont la fin date de moins de t0 années ($t - d < t_0$),
où :
ΔIm(t), représente l'excès de taux d'incidence des mésothéliomes t années après le début de l'exposition,
Km, est une constante qui peut dépendre de la cohorte considérée,
t_0, est la période de temps minimale (décalage temporel) pour que commence à s'exprimer le risque de mésothéliome,

β, est la puissance d'accroissement du taux d'incidence des mésothéliomes avec le temps écoulé depuis le début de l'exposition et peut dépendre elle aussi, de la cohorte considérée.

Ce modèle a les caractéristiques suivantes :

- il fournit une estimation absolue de l'excès de taux d'incidence du mésothéliome attribuable à une exposition à l'amiante et non pas une estimation relative comme dans le cas du cancer du poumon. Dans le cadre de ce modèle, l'excès de cas de mésothéliome dans une cohorte exposée dépend donc exclusivement du nombre de personnes-années à risque et pas du taux d'incidence des mésothéliomes dans la population considérée ;
- il rend compte du fait que l'excès de taux de mortalité par mésothéliome est considérablement influencé par la latence du fait de la présence du terme en $(t-t_0)^{\beta}$;
- il indique que l'excès de taux de mortalité par mésothéliome est directement proportionnel au niveau des expositions, avec une constante de proportionnalité (Km) qui peut dépendre des circonstances d'exposition et de la population considérée.

Trois publications proposent une vue d'ensemble des coefficients de risque calculés à partir de l'ajustement du modèle d'incidence des mésothéliomes : le travail d'estimation de risque de Hughes et Weill publié en 1986, la revue générale publiée par Nicholson en 1991 et le rapport publié en 1991 par le « Health Effect Institute - Asbestos Research ». Hughes et Weill ont fondé leurs estimations sur les 7 études de cohorte disposant d'informations quantitatives sur l'exposition à l'amiante (Selikoff *et al.*, 1979 ; Peto *et al.*, 1982 ; Seidman *et al.*, 1979 ; Hughes *et al.*, 1987 ; Nicholson *et al.*, 1979 ; Dement *et al.*, 1982 ; Finkelstein *et al.*, 1984). Le HEI-AR a exclu 3 de ces études du fait de leur petite taille (celles de Hughes, Nicholson et Dement) et Nicholson a été encore plus restrictif en excluant également l'étude de Finkelstein compte tenu d'erreurs probables d'estimation des expositions.

Il existe des disparités très importantes entre les nombres de cas de mésothéliome observés dans ces différentes études de cohorte. L'étude majeure de Selikoff *et al*. comporte 170 cas de mésothéliome alors que les 6 autres études comportent chacune 18 cas ou moins. Les trois études qui comportent le moins de cas sont celles qui n'ont été retenues que par Hughes, c'est-à-dire celles de Hughes *et al*. (1987 : 6 cas observés), Nicholson (1979 : 1 cas observé) et Dement *et al*. (1982 : 1 cas observé). Il est évidemment déraisonnable de tenter d'ajuster quelque modèle quantitatif que ce soit dans une cohorte comportant un unique cas de la pathologie que l'on étudie et nous ne pouvons donc pas suivre le choix de Hughes. Nous restreindrons donc les remarques qui suivent aux coefficients de risque estimés à partir de cohortes dans lesquelles 10 cas de mésothéliome ou plus ont été observés ce qui conduit à ne prendre en considération que les 4 études de cohorte communes aux synthèses de Hughes et du HEI-AR (l'ensemble des 47 études de cohorte sera pris en compte dans l'analyse présentée ci-dessous).

Par ailleurs nous utiliserons l'analyse de ces cohortes qui est étudiée dans le rapport du HEI-AR de 1991 car celle-ci est fondée sur les mises à jour les plus récentes de ces cohortes. Dans cette analyse, le décalage temporel (t_0) utilisé est de 10 ans et l'exposant β est égal à 3,0. En 1986, Hughes utilisait un modèle sans décalage temporel ($t_0 = 0$) avec un exposant β égal à 3,2. Si ces deux modélisations conduisent à des paramètres Km qui ne sont pas égaux, nous verrons plus loin qu'elles conduisent par contre à des estimations de risque de mésothéliome pratiquement équivalentes dans le cas des expositions professionnelles.

L'examen des coefficients de risque (Km) fournis par les 4 études de cohorte retenues par le HEI-AR tableau 5 permet de faire les commentaires suivants :

• Le coefficient de risque le moins élevé (Km = 1,0 x 10^{-8}) est observé dans la cohorte des ouvriers britanniques de l'amiante textile dont l'exposition comporte 98 % de chrysotile et 2 % de crocidolite (Peto, 1980b ; Peto *et al.*, 1982).
• Un coefficient de risque plus élevé est observé dans la cohorte des calorifugeurs américains (Km = 1,5 x 10^{-8}) dont l'exposition comporte 60 % de chrysotile et 40 % d'amosite (Selikoff *et al.*, 1979 ; Peto *et al.*, 1982).
• Un coefficient de risque plus élevé encore est observé dans la cohorte des fabricants d'isolants en amosite (Km = 3,2 x 10^{-8}), cohorte exclusivement exposée à l'amosite (Seidman *et al.*, 1979).

Tableau 5 : Résumé des observations recueillies sur les 4 études de cohortes prise en compte dans le rapport du HEI-AR de 1991 pour la modélisation des risques de mésothéliome (modèle avec un décalage temporel t_0 égal à 10 ans et un exposant de la latence b = 3,0)

Population exposée	Nombre de cas observés	Durée de l'exposition (années)	Niveau d'exposition (f/ml)	Km x 10^8	Nature de l'exposition
Ouvriers de l'amiante textile (Peto 1980b ; Peto *et al., 1982*)	18	25	20	1,0	98 % chrysotile
Calorifugeurs (Selikoff *et al.*, 1979 ; Peto *et al.*,1982)	170	25	15	1,5	60 % chrysotile 40 % amosite
Fabrique d'isolants en amosite (Seidman *et al.*, 1979)	14	1,5	35	3,2	100 % amosite
Fabrique de ciment (Finkelstein, 1983)	11	11	9	12,0	89 % chrysotile 10 % crocidolite 1 % amosite

Enfin, le coefficient de risque très largement le plus élevé est observé dans la cohorte des producteurs d'amiante ciment de l'Ontario au Canada, cohorte dont l'exposition comporte 89 % de chrysotile, 10 % de crocidolite et 1 % d'amosite (Finkelstein, 1983).

Comme Nicholson (1991), nous ne prendrons pas en considération l'étude de Finkelstein (1983) car elle fournit une valeur extraordinairement élevée pour une population ne présentant pas des conditions d'expositions « extrêmes » (ni en durée, ni en intensité, ni en nature) et on a déjà vu plus haut, dans le cas du cancer du poumon, que ceci tenait selon toute vraisemblance à des erreurs d'évaluation des expositions passées.

Les trois études de cohorte professionnelles que nous retiendrons finalement dans le cadre d'une modélisation quantitative de l'excès de mortalité par mésothéliome sont celles des calorifugeurs d'Amérique du Nord (Selikoff *et al.*, 1979 ; Peto *et al.*, 1982), des fabricants d'isolants en amosite (Seidman *et al.*, 1979) et des ouvriers britanniques de l'amiante textile (Peto, 1980b ; Peto *et al.*, 1982). Ces cohortes permettent d'ajuster de façon satisfaisante le modèle d'excès de mortalité décrit plus haut, avec :
- un exposant $\beta = 3,0$ pour le délai écoulé depuis le début de l'exposition et un décalage temporel t_0 de 10 ans,
- un coefficient de risque Km égal à 1,0 x 10^{-8} pour l'exposition à l'amiante de dénomination commerciale « chrysotile », 1,5 fois plus élevé pour les expositions mixtes (chrysotile et amosite) et 3 fois plus élevé pour l'exposition à l'amosite seule.

Comme dans le cas du cancer du poumon (cf. §1.2 ci-dessus) le domaine de validité « établie » de ce modèle est défini par les caractéristiques des 3 cohortes auxquelles il a été ajusté : il s'agit d'adultes, exposés de façon continue au cours du temps à des expositions allant en moyenne de 15 à 35 f/ml, pendant de longues périodes de temps (12 à 25 ans) sauf dans le cas de la cohorte exposée à l'amosite dont l'exposition a été beaucoup plus brève (1,5 ans en moyenne).

2.3. La relation de proportionnalité entre l'excès de risque de cancer du poumon et le risque de mésothéliome

L'impossibilité de mesurer de façon convenable les expositions passées dans la plupart des cohortes et l'existence d'une relation linéaire entre l'excès de décès par cancer du poumon et l'exposition cumulée à l'amiante ont conduit certains auteurs à se demander si l'on ne pouvait pas utiliser l'excès de décès par cancer du poumon observé dans une cohorte comme un reflet de l'exposition accumulée par celle-ci. C'est ainsi que plusieurs auteurs ont étudié le rapport du nombre de mésothéliomes observés dans une cohorte à l'excès de décès par cancer du poumon pour comparer les risques de mésothéliome associés à différents types d'exposition à l'amiante [cf tableau 2].

Cette approche permet de prendre en considération l'ensemble des 47 cohortes professionnelles exposées à l'amiante. Contrairement à la précédente, elle n'autorise cependant aucune quantification de la relation entre exposition à l'amiante et risque de mésothéliome. En effet, l'excès de décès par cancer du poumon observé dans une cohorte :
- ne rend pas compte de la variation fortement non linéaire de l'incidence des mésothéliomes avec le délai depuis le début de l'exposition et n'ajuste donc pas les comparaisons entre cohortes sur d'éventuelles différences de recul par rapport au début des expositions,
- est sujet à d'importantes variations aléatoires (de Poisson), variations d'autant plus considérables, en valeur relative, que les nombres observés sont faibles,
- est sujet à des variations systématiques liées aux particularités des populations considérées (notamment du point de vue de la consommation de tabac, de l'âge et du sexe).

Dans ce contexte plus encore que dans tous les autres, il est illusoire de vouloir accorder un poids trop important à une étude particulière et nous avons donc rassemblé les études Tableau 1 qui étaient classées sous la même catégorie d'exposition dans le rapport du HEI-AR 1991 pour construire le tableau 2.

En prenant en compte les réserves énoncées plus haut et qui correspondent à autant de sources d'hétérogénéité au sein de chacune des catégories du tableau 2, on peut faire les commentaires généraux suivants :
- Le rapport du nombre de mésothéliomes observés dans une cohorte exposée professionnellement à l'amiante à l'excès de décès par cancer du poumon dans la même cohorte est égal à environ 30 % dans les cohortes exposées exclusivement ou principalement au chrysotile ;
- Ce même rapport est égal à environ 50 % dans les cohortes présentant des expositions mixtes (chrysotile et amphiboles) comme dans celles qui présentent une exposition principale ou exclusive aux amphiboles (amosite, crocidolite, anthophylite, trémolite).

Il y a, bien sûr, plusieurs façons de qualifier la nature de l'exposition d'une cohorte. Ainsi Weill *et al*. (1986) et Hughes *et al*. (1986) classent les cohortes présentant une exposition au chrysotile « principalement » (par exemple la cohorte britannique de Peto dont l'exposition comporte 98 % de chrysotile et 2 % de crocidolite) dans la catégorie « expositions mixtes ». Avec cette classification, le rapport du nombre de mésothéliomes à l'excès de décès par cancer du poumon devient égal à 10 % seulement pour l'exposition au chrysotile « exclusivement » (première ligne du tableau 2). Si ce point de vue nous semble difficile à comprendre et à soutenir, il ne change à vrai dire pas considérablement l'essentiel de l'information qu'apportent ces analyses et le résumé qu'en donne le

tableau 1 : les risques de mésothéliome observés dans les cohortes exposées professionnellement aux fibres de chrysotile « exclusivement » ou « principalement » semblent bien être inférieurs aux risques observés dans les cohortes exposées exclusivement aux amphiboles comme on pouvait le penser à partir des 3 cohortes permettant une modélisation quantitative des risques (voir ci-dessus).

2.4. Le domaine de validité « établie » du modèle d'excès de mortalité par mésothéliome en fonction du niveau, de l'ancienneté et de la durée des expositions

Comme dans le cas de la mortalité par cancer du poumon, la validité du modèle d'excès de mortalité par mésothéliome en fonction du niveau, de l'ancienneté et de la durée des expositions à l'amiante a un domaine de validité établie défini par les caractéristiques des cohortes qui ont permis de le construire et par un certain nombre de limitations méthodologiques.

2.4.1. Caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées

Dans les trois cohortes utilisées pour construire le modèle :

- les niveaux d'expositions rencontrés s'échelonnent, en moyenne, entre 15 et 35 f/ml. Il s'agit donc d'expositions professionnelles (moyennes) particulièrement élevées,
- les durées moyennes d'exposition à l'amiante sont de 25 ans pour les deux cohortes exposées principalement ou exclusivement au chrysotile et de 1 an et demi pour la cohorte exposée exclusivement à l'amosite,
- au total, les expositions cumulées moyennes rencontrées sont élevées puisqu'elles vont d'une cinquantaine de f/ml x année pour la cohorte de Seidman *et al*. (1979) exposée à l'amosite à 375 et 500 f/ml x années pour les deux autres cohortes,
- les expositions rencontrées dans l'ensemble des 47 cohortes sont permanentes. Ces études ne permettent donc pas de savoir si des expositions discontinues ou sporadiques sont associées à des risques de mésothéliome moins élevés ou, au contraire plus élevés à exposition cumulée comparable,
- les populations professionnelles étudiées sont des populations d'adultes et de jeunes adultes et aucune information n'est donc fournie par ces études pour savoir si des risques différents seraient observés dans le cas de l'exposition d'enfants ou d'adolescents à l'amiante pour des expositions comparables en nature, en intensité et en durée,
- enfin, plus encore que pour le cancer du poumon, la très longue latence de survenue des mésothéliomes ne permet pas de savoir si le risque supplémentaire acquis du fait d'une exposition à l'amiante l'est définitivement ou, au contraire, régresse après la fin des expositions. Dans le modèle adopté, l'excès de risque est définitivement acquis et aucune observation n'est venue contredire cette hypothèse dans les populations professionnelles étudiées.

2.4.2. Prise en compte de l'ensemble des expositions à l'amiante

L'exposition aux fibres d'amiante étant un facteur de risque majeur et puissant du mésothéliome, il est particulièrement difficile de démêler la part des différentes expositions à l'amiante qu'ont pu rencontrer les individus d'une cohorte au cours de leur histoire professionnelle dans le niveau du risque de mésothéliome observé dans cette cohorte :

- la quasi-totalité des minerais comporte, éventuellement sous forme de traces, différents types géologiques de fibres (par exemple, l'amiante de dénomination commerciale « chrysotile » contient souvent des traces de trémolite),
- les fibres utilisées à un moment donné étaient souvent constituées de mélanges de fibres de provenances différentes,

- l'exposition d'un même individu a généralement évolué tout au long de son histoire professionnelle, du fait de la modification des postes de travail occupés, de l'évolution des procédés industriels de traitement et de celle des approvisionnements (ces évolutions ont parfois pu exister pour des périodes de quelques mois seulement, très difficiles à cerner rétrospectivement),

Ce contexte explique qu'il puisse exister des divergences sur la façon de qualifier les différents mélanges de fibres auxquels a pu être exposée telle ou telle cohorte professionnelle. Il explique également qu'il serait imprudent d'énoncer des conclusions fermes sur la cancérogénicité différentielle chez l'homme des différents types de fibres soit en affirmant qu'elles ont bien toutes exactement la même cancérogénicité, soit en affirmant au contraire que seules certaines d'entre elles sont cancérogènes alors que d'autres ne le seraient certainement pas.

S'agissant de la quantification des risques de mésothéliome dans les populations humaines exposées professionnellement aux fibres d'amiante, la complexité des expositions rencontrées constitue la réalité des circonstances d'exposition d'intérêt ; on peut conclure de l'ensemble des travaux disponibles que les expositions aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » (« exclusivement ou principalement ») sont bien à l'origine d'un risque accru de mésothéliome, même si ce risque est inférieur au risque de mésothéliome associé aux expositions aux amphiboles ou aux fibres mixtes (chrysotile et amphiboles).

2.4.3. Quantification des expositions

Le modèle d'excès de risque de mésothéliome n'a pu être établi que sur 3 cohortes professionnelles : celle des calorifugeurs d'Amérique du Nord, celle des ouvriers britanniques de l'amiante textile et celle des fabricants américains d'isolants en amosite. Il s'agit d'un nombre limité, même si la plus grande d'entre elle, celle des calorifugeurs, compte 170 décès par mésothéliome. Par ailleurs, c'est seulement dans la cohorte de l'amiante textile (18 mésothéliomes observés) qu'on disposait d'assez de mesures d'exposition pour estimer individuellement les expositions cumulées de chacun des membres de la cohorte. Dans les deux autres cohortes, on a dû renoncer à estimer de façon individuelle les expositions et élaborer des estimations moyennes pour les différents groupes étudiés. Rien ne permet cependant de penser que ce mode d'estimation des expositions ait conduit plutôt à surestimer ou, au contraire, plutôt à sous-estimer les expositions effectivement rencontrées par les membres de ces deux cohortes.

2.5. Conclusions : choix d'un modèle de calcul de l'excès de risque de mortalité par mésothéliome pour les expositions professionnelles aux fibres d'amiante

Les observations épidémiologiques recueillies sur 47 cohortes exposées professionnellement à l'amiante établissent clairement que les expositions professionnelles à toutes les variétés de fibres d'amiante sont associées causalement à un accroissement du risque de mésothéliome. Cet accroissement est d'autant plus marqué que les expositions sont élevées, durables et anciennes. Il est également plus marqué dans le cas d'expositions partiellement ou totalement aux amphiboles.

Le modèle qui apparaît le plus approprié pour quantifier l'excès de mortalité par mésothéliome attribuable aux expositions à l'amiante dans les populations soumises à des expositions professionnelles continues (40 h/sem x 48 sem/an = 1920 h/an) aux fibres d'amiante n'a pu être établi que sur 3 cohortes exposées professionnellement ; il s'agit d'un modèle :
- linéaire en fonction du niveau des expositions (f/ml),
- cubique en fonction du temps (en années) écoulé depuis l'exposition réduit d'un décalage temporel de 10 ans,
- dans lequel l'excès de risque acquis par un individu l'est jusqu'à la fin de sa vie,
- présentant un coefficient multiplicatif Km prenant les valeurs :

1,0 x 10-8, pour les expositions « exclusivement ou principalement » aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile »,
1,5 x 10-8, pour les expositions mixtes,
3,0 x 10-8, pour les expositions à l'amosite exclusivement.
Ce modèle décrit de façon satisfaisante les excès de risque de mésothéliome observés dans ces 3 cohortes en fonction du niveau et de la latence des expositions. Dans ces cohortes les niveaux moyens d'exposition à l'amiante varient de 15 à 35 f/ml et les expositions cumulées de 50 à 500 f/ml x année.

3. Estimation des risques liés aux expositions à l'amiante

3.1. Méthode de calcul des risques liés aux expositions professionnelles « élevées » à l'amiante

3.1.1. Méthode de calcul des risques « à un moment donné »

Le nombre de décès par cancer du poumon attribuable à une exposition à l'amiante dans une population (« Np ») peut être estimé à partir de l'exposition cumulée dans la population considérée à un moment donné (« EC » en f/ml x année) et du nombre de décès par cancer du poumon attendus dans cette population à ce même moment, en l'absence d'exposition à l'amiante (« cas attendus ») ; il s'écrit :
Np = (Kp) x (EC) x (cas attendus)
où « Kp » est le coefficient qui donne la variation du risque relatif de mortalité par cancer du poumon par unité supplémentaire d'exposition cumulée (1 f/ml x année) et dont la meilleure estimation est égale à + 0,01 pour tous les types d'exposition (cf §1 ci-dessus).

Le nombre de décès par mésothéliome attribuable à une exposition à l'amiante dans une population (« Nm ») peut être estimé à partir du niveau des expositions (« f » en f/ml), du nombre d'années écoulées depuis le début de l'exposition (« t »), de la durée de l'exposition (« d ») et du nombre de sujets « à risque » dans la population considérée au moment où l'on se place (« P ») ; il s'écrit :
$Nm = (Km) \times (f) \times (t - t_0)\beta - (t - t_0 - d)\beta \times (P)$, pour une exposition qui est terminée depuis t_0 années ou plus ($t - d \geq t_0$)
et
$Nm = (Km) \times (f) \times (t - t_0)\beta \times (P)$, pour une exposition qui est en cours ou dont la fin date de moins de t_0 années ($t - d \leq t_0$),
où « Km », « t_0 » et « β » sont trois coefficients dont les meilleures estimations disponibles sont égales à Km = 1,0 x 10-8 (pour les expositions « exclusivement ou principalement » aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile »), t_0 = 10 ans et β = 3,2.

Si les antécédents d'exposition de la population considérée comportent plusieurs phases présentant des expositions de niveaux variés, le nombre total de décès par mésothéliome attribuables à l'ensemble de ces expositions est simplement la somme des nombres attribuables calculés séparément pour chacune des périodes pendant laquelle le niveau de l'exposition était constant.

3.1.2. Méthode de calcul des risques « vie entière »

Pour calculer les risques de décès par cancer du poumon ou par mésothéliome « vie entière » attribuables à une exposition à l'amiante pour une population d'effectif donné (nous avons choisi ici des populations de 10 000 personnes), on utilise la démarche suivante qui est directement liée à la méthode actuarielle couramment utilisée en démographie :
• A partir des taux de mortalité « toutes causes » de la population française en 1990 tableau 6, on peut calculer, pour chaque classe d'âge, l'effectif de la population « à risque de décéder » (« P »). Si

l'on s'intéresse à des risques encourus dès la naissance, ce calcul se base sur un effectif de 10 000 sujets à la naissance. Il se base sur le même effectif de 10 000 sujets mais à l'âge de 20 ans si l'on s'intéresse à des risques encourus à partir cet âge. Dans tous les cas, les risques « vie entière » qui seront calculés à partir de ces populations « à risque » sont des risques « bruts ». Ils tiennent compte, en effet, de la réduction avec l'âge de la taille de la population « à risque » qui résulte des décès de toutes causes et pas seulement de celle que l'on étudie.

- Les situations d'exposition que nous avons considérées sont des expositions « continues » (40 h par semaine x 48 semaines par an = 1920 h par an) caractérisées par leur niveau (« f » en f/ml), l'âge auquel elles ont commencé et celui auquel elles se sont terminées. Ces trois éléments permettent de calculer très simplement, dans chaque classe d'âge : l'exposition cumulée (EC), le délai depuis le début de l'exposition (t) et la durée de l'exposition (d).
- Dans une classe d'âge donnée, le nombre de décès par cancer du poumon « attendus » en l'absence d'exposition à l'amiante est le produit de la population à risque (« P ») par le taux de mortalité par cancer du poumon dans cette classe d'âge tableau 6. A partir de ce nombre attendu et de la valeur de l'exposition cumulée, le nombre supplémentaire de décès par cancer du poumon attribuable à l'exposition à l'amiante envisagée peut être calculé en utilisant l'expression de Np donnée ci-dessus.
- Dans la même classe d'âge, on peut calculer le nombre supplémentaire de décès par mésothéliome attribuable à la même exposition à l'amiante à partir de la population à risque (« P ») et des caractéristiques de l'exposition (son niveau « f », son ancienneté « t » et sa durée « d ») en utilisant l'expression de Nm donnée plus haut.

C'est, en général, jusqu'à l'âge de 80 ans que l'on calcule les risques « vie entière » et nous avons donc calculé les nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon et par mésothéliome attribuables à une exposition à l'amiante en faisant la somme des nombres calculés dans chacune des classes d'âge depuis le début des expositions jusqu'à l'âge de 80 ans.

Tableau 6 : Taux de mortalité pour toutes les causes, par tumeurs malignes de la trachée, des bronches et du poumon et par tumeur de la plèvre en France , en 1990, chez les hommes et chez les femmes (INSERM, 1993). Les taux de mortalité sont donnés en nombres de décès pour 100 000 personnes et par an.

Classe d'âge (années)	Hommes			Femmes		
	Mortalité toutes causes	Tumeurs malignes de la trachée des bronches et du poumon (a)	Tumeurs malignes de la plèvre (b)	Mortalité toutes causes	Tumeurs malignes de la trachée des bronches et du poumon (a)	Tumeurs malignes de la plèvre (b)
0-1	854,1	0,5	-	632,2	-	-
1 - 4	44,9	0,1	-	31,2	-	-
5 - 9	20,5	0,1	-	16,3	-	-
10 - 14	22,0	-	-	15,8	-	-
15 - 19	78,9	0,1	-	32,9	-	-
20 - 24	150,9	-	0,1	42,7	0,1	0,0
25 - 29	162,6	0,3	0,1	54,1	0,1	-
30 - 34	184,9	2,1	0,1	66,1	0,7	0,0
35 - 39	239,6	7,9	0,3	98,1	1,3	0,1
40 - 44	327,6	21,6	0,6	134,6	3,5	0,2
45 - 49	487,3	49,5	1,7	207,3	5,3	0,5
50 - 54	746,8	83,3	1,4	303,0	9,8	0,9
55 - 59	1152,2	143,8	3,9	440,2	14,2	1,1

60 - 64	1721,5	219,8	6,5	635,9	24,0	1,7
65 - 69	2422,7	283,9	7,0	950,9	28,4	2,2
70 -7 4	3536,3	324,4	9,3	1593,3	32,7	3,7
75 -7 9	5896,0	393,6	15,8	3099,5	41,1	3,2
80 - 84	9735,2	408,9	18,7	5984,8	47,2	7,4
85 et plus	18546,5	368,0	18,4	14719,1	48,1	5,3
Ensemble	987,1	68,1	2,2	870,9	9,7	0,9

(a) Code 162 de la 9ème révision de la classification internationale des causes médicales de décès (CIM9)
(b) Code 163 de la CIM9

3.1.3. Comparaison des estimations obtenues par différents groupes d'expertise

Pour pouvoir comparer les estimations de risque fournis par différents groupes d'expertise, Hughes *et al*. (1986) ont rapporté ces estimations à une même situation d'exposition : population de 10 000 hommes exposés professionnellement de façon continue à 0,5 f/ml de chrysotile « principalement » de l'âge de 20 ans à l'âge de 40 ans. Dans le tableau 7, nous avons rappelé les estimations fournies par les 4 groupes d'expertise cités par Hughes (CSCR,1983, 1984 ; Doll *et al*., 1985 ; Nicholson, 1986), celle de Hughes *et al*. (1986), celle du Health Effect Institute - Asbestos Research (1991) et celles que nous avons calculées dans le cadre du présent rapport à partir des taux de mortalité de la population française en 1990.

Si l'on tient compte des nombreuses sources d'incertitude évoquées dans les paragraphes précédents, les estimations ou les moyennes géométriques des intervalles d'incertitude fournis par le tableau 7 s'avèrent très proches :
- pour le cancer du poumon les estimations extrêmes vont de 22 à 120 cas supplémentaires avec une valeur médiane de 52 cas autour de laquelle se regroupent les 5 autres estimations dont celle qui correspond au présent rapport,
- pour le mésothéliome les estimations extrêmes vont de 38 à 105 cas supplémentaires avec une valeur médiane de 48 cas autour de laquelle se regroupent 5 estimations dont celle qui est proposée dans le présent rapport.

Tableau 7 : Comparaison des estimations de risque de cancer du poumon et de mésothéliome de 20 à 80 ans pour 10 000 hommes exposés professionnellement et de façon continue (40 h/sem x 48 sem/an = 1920 h par an) pendant 20 ans (de l'âge de 20 ans à l'âge de 40 ans) à 0,5 f/ml (« chrysotile prédominant ») établies par 5 groupes d'expertise, par Hughes et al. (1986) et dans le cadre du présent rapport.

Groupe d'expertise	Nombre de décès supplémentaires par cancer du poumon pour 10 000 hommes exposés	Nombre de décès supplémentaires par mésothéliome pour 10 000 hommes exposés
Consumer Product Safety Commission (U.S.A., 1983)	10 - 101	15 - 154
National Research Council (U.S.A., 1984)	120	105
Health and Safety Commission (U.K., Doll et Peto, 1985)	2 - 250	-
Environmental Protection Agency (U.S.A., Nicholson, 1986)	21 - 212	16 - 159
Hughes *et al.* (1986) (U.S.A., 1986)	52 (26 - 102)	38 (19 - 76)

Health Effects Institute - Asbestos Research (U.S.A., 1991)	65	45
INSERM (France, 1996)	52 (*)	44 (*)

(*) Ces estimations ont été calculées avec les modèles décrits aux § 1.5 et 2.5 avec des paramètres Kp = 0,01 pour le cancer du poumon, (ß = 3,0 t_0 = 10 ans Km = 1,0 x 10^{-8}) pour le mésothéliome. En utilisant un ensemble de paramètres différents pour le mésothéliome (ß = 3,2 t_0 = 0 ans Km = 0,2 x 10^{-8}) comme le font Hughes *et al.* (1986), on trouve une estimation égale à 39 au lieu de 44.

3.2. Estimation des risques liés aux expositions professionnelles à l'amiante au niveau 10 f/ml

Comme on l'a vu plus haut, les cohortes professionnelles utilisées pour quantifier les risques de cancer du poumon et de mésothéliome associés aux expositions à l'amiante présentent des niveaux d'exposition allant de 1 à 200 f/ml pour le cancer du poumon et de 15 à 35 f/ml pour le mésothéliome. On peut donc considérer que les modèles rendant compte des risques observés dans ces cohortes permettent d'estimer directement les risques de cancer associés à des expositions professionnelles à 10 f/ml.

Les tableaux 8a et 8b donnent les nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon et par mésothéliome attribuables à une exposition professionnelle continue à 10 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » en fonction de l'âge auquel commence l'exposition et de sa durée, pour des populations de 10 000 hommes et de 10 000 femmes.

Tableau 8a (Hommes) : Estimation du nombre supplémentaire de décès jusqu'à l'âge de 80 ans (p : cancers du poumon ; m : mésothéliomes) attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 hommes exposés professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 10 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 52,2 m : 82,0	p : 260,8 m : 359,6	p : 521,6 m : 610,2	p : 1041 m : 881,8	p : 1544 m : 974,8	p : 1984 m : 994,0	p : 2153 m : 995,0
30 ans	p : 52,2 m : 39,3	p : 260,5 m : 166,8	p : 519,8 m : 271,6	p : 1023 m : 364,6	p : 1462 m : 383,8	- -	p : 1632 m : 384,8
40 ans	p : 51,7 m : 15,2	p : 255,7 m : 61,0	p : 503,1 m : 92,9	p : 9,4 m : 1,1	- -	- -	p : 1112 m : 113,2
50 ans	p : 48,3 m : 4,0	p : 232,1 m : 14,3	p : 439,2 m : 19,2	- -	- -	- -	p : 608,8 m : 20,2
60 ans	p : 38,3 m : 0,4	p : 169,5 m : 1,0	- -	- -	- -	- -	p : 169,5 m : 1,0

Remarques :
(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau ont été calculées à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : K_p = 0,01 ; K_m = 1,0 x 10^{-8} ; ß = 3,0 ; t_0 = 10 ans.
(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 hommes placés dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par leur niveau

(ici 10 f/ml), le nombre d'heures d'exposition par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.
(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :
- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.
(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 hommes âgés de 20 ans est de 522 pour le cancer du poumon et de 0,5 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

Les risques calculés sont particulièrement élevés : une exposition professionnelle continue à 10 f/ml pendant l'ensemble de la vie professionnelle (de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans) est associée à un risque supplémentaire de cancer égal à + 3000 cas environ pour 10 000 hommes exposés et à + 1600 cas environ pour 10 000 femmes exposées. Ces estimations sont cohérentes avec les observations faites sur les cohortes professionnelles qui étaient très fortement exposées à l'amiante.

Tableau 8b (Femmes) : Estimation du nombre supplémentaire de décès jusqu'à l'âge de 80 ans (p : cancers du poumon ; m : mésothéliomes) attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 femmes exposées professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 10 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 6,9 m : 102,9	p : 34,5 m : 453,9	p : 68,9 m : 775,4	p : 137,4 m : 1133	p : 203,3 m : 1262	p : 261,6 m : 1290	p : 285,0 m : 1291
30 ans	p : 6,9 m : 51,0	p : 34,4 m : 218,1	p : 68,4 m : 358,1	p : 134,4 m : 486,4	p : 192,7 m : 514,4	- -	p : 216,1 m : 516,0
40 ans	p : 6,8 m : 20,6	p : 33,5 m : 83,4	p : 65,9 m : 128,3	p : 124,3 m : 156,3	- -	- -	p : 147,6 m : 157,9
50 ans	p : 6,4 m : 5,7	p : 30,6 m : 20,7	p : 58,4 m : 28,0	- -	- -	- -	p : 81,7 m : 29,6
60 ans	p : 5,2 m : 0,6	p : 23,3 m : 1,6	- -	- -	- -	- -	p : 23,3 m : 1,6

Remarques :
(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau ont été calculées à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; ß = 3,0 ; $t_0 = 10$ ans.
(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 femmes placées dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 10 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :
- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.
0
(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 1000 femmes âgées de 20 ans est de 69 pour le cancer du poumon et de 0,6 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

On peut par ailleurs faire les observations suivantes :
- Les risques calculés augmentent très rapidement avec la durée des expositions tant pour le cancer du poumon que pour le mésothéliome et quel que soit l'âge auquel a commencé l'exposition.
- Les risques de décès par cancer du poumon associés à des expositions à l'amiante de même durée qui ont commencé aux âges de 20, 40 ou 60 ans ne sont pas sensiblement différents. Il n'en va pas de même pour les risques de mésothéliome : ceux-ci sont sensiblement plus importants pour des expositions qui sont intervenues tôt dans la vie professionnelle que pour des expositions tardives.
- Les risques de décès par cancer du poumon attribuables à la même exposition à l'amiante sont sensiblement plus élevés chez les hommes que chez les femmes parce que la mortalité par cancer du poumon est plus élevée chez les hommes (essentiellement du fait de leur consommation de tabac plus importante). A l'inverse, les risques de décès par mésothéliome calculés chez les femmes sont plus importants du fait de la plus grande longévité de celles-ci et du rôle majeur joué par la latence dans l'expression du risque de mésothéliome.

Les risques qui sont donnés dans les tableaux 8a et b ont été calculés pour une population de 10 000 personnes exposées. Pour déterminer les risques de cancer du poumon ou de mésothéliome attribuables aux expositions professionnelles à l'amiante dans une population dont l'exposition à l'amiante est hétérogène, il faut disposer d'informations relatives à la répartition statistique de cette population au sein des différentes catégories de niveau, d'ancienneté et de durée d'exposition envisageables.

En 1984, alors que les premières estimations de risques faisaient l'objet des travaux de groupes d'expertise dans les pays anglo-saxons, Le Gales (1984) avait calculé les risques encourus par les 18 400 travailleurs français exposés à l'amiante pendant au moins 10 ans entre 1950 et 1979. La première étape de son travail a consisté à répartir ces sujets (12 200 de la production d'amiante ciment et 6 200 des diverses autres industries utilisatrices de l'amiante) en 76 cohortes d'exposition homogène du point de vue du niveau, de l'ancienneté et de la durée. Des estimations de risques ont ensuite été calculées sur des bases tout à fait analogues à celles qui sont proposées dans le cadre du présent rapport. Elles traduisent l'importance des expositions considérées et le caractère gravissime des effets prédits : c'est un total de 1 270 décès supplémentaires par cancer du poumon et de 28 décès supplémentaires par mésothéliome que l'on pouvait s'attendre à observer dans cette population du fait de son exposition professionnelle à l'amiante, soit 7 décès pour chaque groupe de 100 salariés.

3.3. La notion de « faibles risques » et son inaccessibilité à l'observation épidémiologique ou expérimentale directe

Sur la figure 4, nous avons résumé les différentes étapes de l'acquisition progressive des connaissances relatives aux risques de cancer liés aux expositions à l'amiante.

(1) On peut considérer qu'au début du siècle il n'existait aucune connaissance, notamment quantitative, sur les risques liés aux expositions à l'amiante. A cette étape, la seule certitude était qu'une exposition « nulle » était associée à un risque « nul ».

(2) Dans les années 50 et 60, on a mis en évidence l'existence de risques de cancer du poumon et de mésothéliome dans toute une série de populations présentant des expositions professionnelles à l'amiante. Si les connaissances épidémiologiques réunies étaient alors insuffisantes pour quantifier avec précision les relations dose x risque, elles étaient suffisantes pour pouvoir affirmer l'existence de risques à certains niveaux d'exposition qu'on a, de ce seul fait, qualifiées depuis d'expositions « élevées ».

(3) Les années 60 et 70 ont vu s'accumuler des informations épidémiologiques permettant de quantifier la relation exposition x risque dans la zone dite des expositions « élevées ».

(4) Depuis les années 80 s'est posé, et se pose encore, le problème de l'estimation des risques encourus du fait d'expositions inférieures, et parfois largement, à 1 f/ml. Ces expositions sont dites « faibles », essentiellement parce qu'elles sont moins importantes que les expositions rencontrées dans les cohortes professionnelles qui présentaient, comme on l'a vue plus haut des risques de cancer « vie entière » atteignant les valeurs extrêmement élevées (de l'ordre de la dizaine de pour-cent). On ne dispose cependant pas, à ce jour, de connaissances scientifiques directes et certaines sur la valeur des risques de cancer du poumon et de mésothéliome qui peuvent exister dans les populations humaines exposées à 1 f/ml d'amiante ou moins (Gardner et Saracci, 1989).

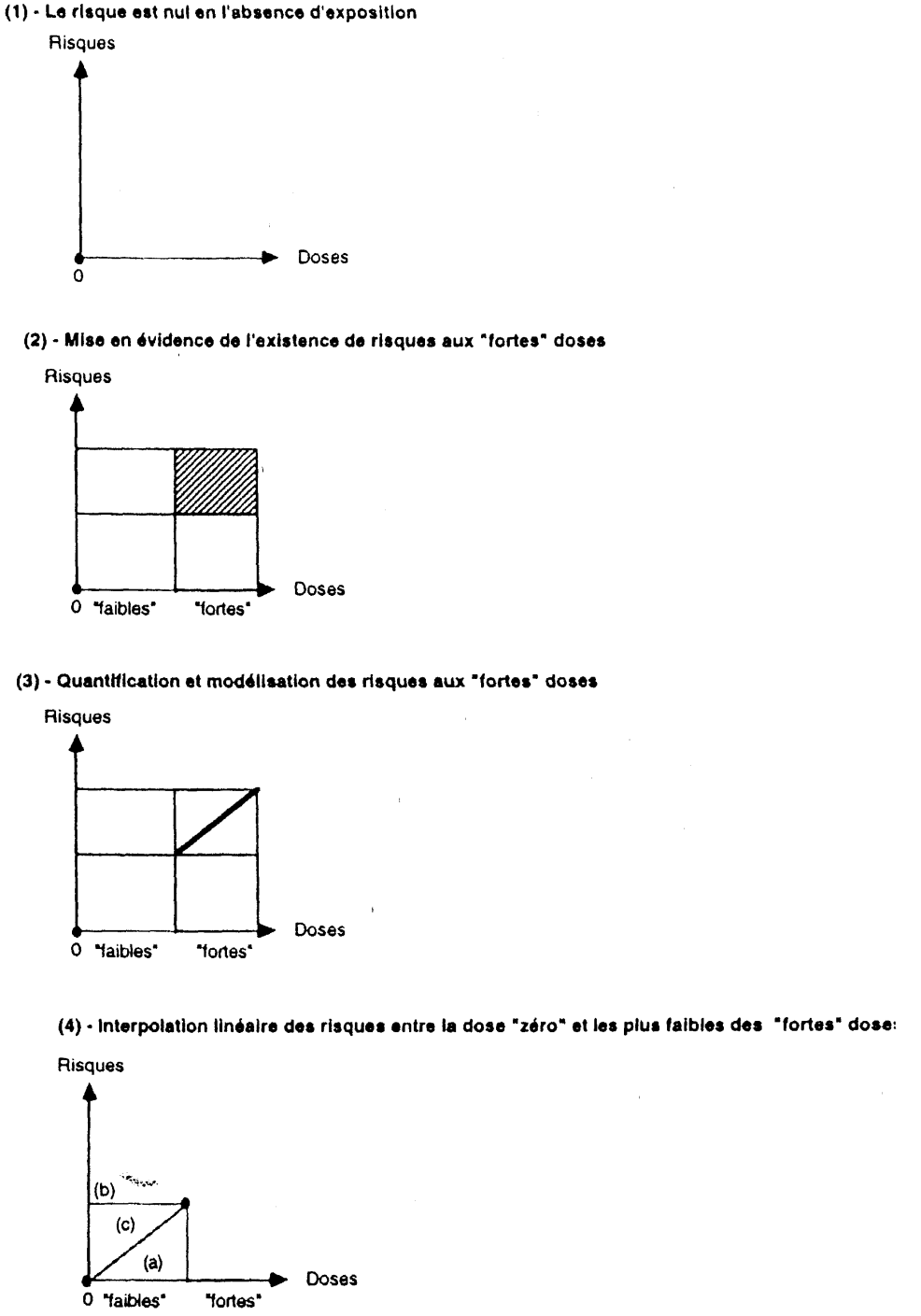


Figure 4 : L'acquisition progressive des connaissances sur les relations dose-risque et les estimations par extrapolation des risques aux « faibles » doses.

3.3.1. Contributions des approches expérimentales et épidémiologiques à la connaissance des risques liés aux expositions à l'amiante

L'approche expérimentale permet d'identifier les agents potentiellement cancérogènes chez l'homme et de mieux connaître les mécanismes par lesquels ils exercent leur cancérogénicité. Cette approche joue un rôle essentiel dans la protection des populations : en autorisant une identification précoce des substances potentiellement à risque (tests in vitro ou sur animal entier), en fournissant des

éléments confortant ou remettant en cause l'interprétation de certaines études réalisées sur des populations humaines et en fournissant des éléments méthodologiques utiles à la conduite de ces études (nature précise des expositions à prendre en compte, définition des lésions spécifiques,...). Elle présente par ailleurs un certain nombre de limitations :
- la réponse à une exposition donnée peut dépendre largement de l'espèce considérée et l'extrapolation qualitative et quantitative de diverses espèces animales à l'homme ne peut pas être considérée comme « certaine »,
- l'étude expérimentale des « faibles » risques de cancer est limitée par le nombre d'animaux qui peuvent être utilisés au sein d'une expérimentation,
- les conditions d'exposition rencontrées en population humaine présentent des spécificités de niveau, de répartition au cours du temps, de variabilité de la nature précise des expositions et de voie de pénétration qu'il est très difficilement envisageable de simuler exactement en expérimentation,
- les populations humaines sont constituées de grands nombres d'individus qui présentent une variabilité extrême du point de vue constitutionnel comme du point de vue environnemental : c'est l'interaction de ces innombrables facteurs avec l'exposition à l'amiante qui détermine la valeur du risque de cancer dans une population et la simulation expérimentale de cette situation est impossible à réaliser.

L'approche épidémiologique s'intéresse à la connaissance des risques encourus par les populations humaines, dans la réalité même de leur diversité constitutionnelle, environnementale et d'exposition. Cette approche présente des possibilités et des limitations qui sont symétriques de celle de l'approche expérimentale :
- le niveau d'organisation du vivant auquel s'intéresse l'épidémiologie est l'individu dans son entier et cette approche n'est donc certainement pas adaptée pour analyser finement les mécanismes en cause à des niveaux d'organisation plus fins (organes, tissus, cellules, molécules,...),
- en étudiant des larges collections d'individus (les populations) l'épidémiologie intègre les nombreuses sources de variabilité individuelles pour en tirer des informations, de nature probabiliste, sur les risques encourus dans les populations.

3.3.2. Contributions des approches expérimentales et épidémiologiques à la connaissance des risques liés aux « faibles » expositions à l'amiante

A ce jour, les connaissances expérimentales sur la cancérogénicité de l'amiante dans les populations humaines ne permettent :
- ni d'affirmer qu'il existe de façon certaine un seuil d'innocuité et d'en proposer une estimation même approximative,
- ni d'affirmer qu'un tel seuil n'existe pas et que la relation liant le niveau des expositions à celui du risque a telle ou telle forme (linéaire, supra-linéaire, infra-linéaire).

Si la méthode épidémiologique permet de quantifier les risques directement observés dans le populations humaines en intégrant les sources de variabilité évoquées ci-dessus, cette variabilité même limite de façon inévitable les niveaux de risque que l'on peut quantifier de façon fiable :
- il existe une variabilité statistique très importante et irréductible des risques que l'on peut observer dans diverses populations présentant des conditions d'exposition *a priori* similaires. Celle-ci doit impérativement être prise en compte par des méthodes statistiques appropriées qui se traduisent toutes par une large marge d'incertitude sur la valeur des risques,
- le choix des populations de référence, la mesure précise des expositions rencontrées par des nombres importants d'individus sur de longues période de temps et la prise en compte des principaux facteurs de risque des pathologies en cause (par exemple celle de la consommation de tabac) sont associées à des instruments de mesure (mesures environnementales ou biologiques,

questionnaires,...) qui ont, comme tous les instruments de mesure, des limitations inévitables quant à leur exactitude et à leur précision.

3.3.3. Les limites imposées par les fluctuations statistiques et les « erreurs de mesure » à la connaissance des « faibles » risques

Pour illustrer le rôle majeur joué par les fluctuations statistiques et les autres sources incontrôlables d'imprécision dans l'étude des « faibles » risques, les tableaux 9a et 9b donnent la correspondance entre différentes échelles :

Tableau 9a (Cancer du poumon). Relations entre la valeur de l'excès de risque de cancer du poumon de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans et : (i) le niveau des expositions à l'amiante (f/ml), (ii) le risque relatif de mortalité par cancer du poumon, (iii) la puissance statistique d'études de cohorte professionnelles de différentes tailles (comparaison externe, test unilatéral au risque d'erreur 5 %). Population constituée de 50 % d'hommes et de 50 % de femmes ; expositions professionnelles « continues » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans.

Excès de risque de cancer du poumon de 20 à 80 ans	**Exposition de 20 à 65 ans : f/ml =**	**Risque relatif**	**Puissance statistique d'une étude de cohorte comportant n sujets (50 % hommes et 50 % femmes) suivis de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans**				**Cohorte suivie de 20 à 80 ans (1-ß = 95 %) n =**
			n = 100	**n = 1 000**	**n = 10 000**	**n = 100 000**	
+ 1/10	8,2	4,4	98,3	100	100	100	77
+ 1/100	0,82	1,3	13,4	52,4	100	100	3717
+ 1/1 000	0,082	1,03	5,6	7,2	14,3	57,1	325 020
+ 1/10 000	0,008 2	1,003	5,1	5,2	5,6	7,2	> 1 million
+ 1/100 000	0,000 82	1,000 3	5,1	5,0	5,1	5,2	> 1 million

Remarques
(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles de risque rendant compte de façon satisfaisante des risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml.
(b) Les taux d'incidence utilisés pour calculer les nombres attendus de décès en l'absence d'exposition à l'amiante sont, pour le cancer du poumon, les taux de mortalité français de 1990 (cf tableau A) et, pour le mésothéliome, l'estimation de 1 cas par million de personnes et par an.
(c) Les puissances des études de cohorte apparaissant dans ce tableau sont des valeurs *maximales* puisque l'on a supposé que l'on mesurait sans aucunes erreurs systématiques ni imprécisions les expositions « vie entière » de tous les sujets de la cohorte.

- l'échelle des excès de risque de cancer « vie entière », depuis des valeurs très élevées (1 cas supplémentaire pour 10 personnes exposées) jusqu'à des valeurs beaucoup plus basses (1 cas supplémentaire pour 100 000 personnes exposées),
- l'échelle des niveaux d'exposition à l'amiante (en f/ml) correspondant à ces niveaux de risque « vie entière » dans le cas d'une exposition professionnelle continue de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans (ces niveaux ont été calculés par extrapolation aux faibles niveaux d'exposition des modèles ajustés aux cohortes présentant des expositions professionnelles élevées),

• l'échelle des « risques relatifs » correspondants (le risque relatif est le rapport de la mortalité pour la cause considérée chez les sujets exposés à sa valeur chez les sujets non exposés à un âge donné alors que les risques « vie entière » intègrent l'excès de mortalité sur toutes les classes d'âge de la vie),

Tableau 9b (Mésothéliome). Relations entre la valeur de l'excès de risque de mésothéliome de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans et : (i) le niveau des expositions à l'amiante (f/ml), (ii) le risque relatif de mésothéliome, (iii) la puissance statistique d'études de cohorte professionnelles de différentes taille (comparaison externe, test unilatéral au risque d'erreur 5 %). Population constituée de 50 % d'hommes et de 50 % de femmes ; expositions professionnelles « continues » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans.

Excès de risque de mésothéliome de 20 à 80 ans	**Exposition de 20 à 65 ans : f/ml =**	**Risque relatif**	**Puissance statistique d'une étude de cohorte comportant n sujets (50 % hommes et 50 % femmes) suivis de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans**				**Cohorte suivie de 20 à 80 ans (1-ß = 95 %) n =**
			n = 100	**n = 1 000**	**n = 10 000**	**n = 100 000**	
+ 1/10	8,7	935,6	100	100	100	100	29
+ 1/100	0,87	94,5	56,3	100	100	100	333
+ 1/1 000	0,087	10,3	11,8	42,3	99,8	100	5148
+ 1/10 000	0,008 7	1,9	5,9	8,2	20,1	81,9	165 514
+ 1/100 000	0,000 87	1,09	5,1	5,3	6,1	8,9	> 1 million

Remarques
(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles de risque rendant compte de façon satisfaisante des risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml.
(b) Les taux d'incidence utilisés pour calculer les nombres attendus de décès en l'absence d'exposition à l'amiante sont, pour le cancer du poumon, les taux de mortalité français de 1990 (cf tableau A) et, pour le mésothéliome, l'estimation de 1 cas par million de personnes et par an.
(c) Les puissances des études de cohorte apparaissant dans ce tableau sont des valeurs *maximales* puisque l'on a supposé que l'on mesurait sans aucune erreur systématique ni imprécision les expositions « vie entière » de tous les sujets de la cohorte.

• enfin, l'échelle des puissances statistiques d'études de cohorte de différentes tailles (100 à 100 000 sujets) dans le cas de cohortes qui seraient suivies de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans et pour lesquelles on disposerait de populations de référence parfaitement comparables et d'informations parfaitement exactes sur les expositions à l'amiante et aux autres facteurs de risque sur l'ensemble de la vie de tous les individus de la cohorte.

Pour le cancer du poumon, un risque égal à 1 cas supplémentaire pour 1 000 personnes exposées correspond à un risque relatif très modéré (1,03) et à une exposition approximativement égale à 0,1 f/ml. On peut raisonnablement penser qu'aucune étude ne permettra jamais d'estimer de façon parfaitement fiable un tel risque :
- du point de vue de la variabilité statistique, une cohorte de 100 000 personnes exposées à 0,1 f/ml de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans et suivie jusqu'à l'âge de 80 ans présenterait une puissance (tout à fait insuffisante) de 57 % (de façon théorique, c'est une cohorte de plus de 300 000 personnes qui devrait être suivie dans les mêmes conditions pour qu'une puissance de 95 % soit atteinte) ;

- le choix de la population de référence, la mesure des expositions et celle des facteurs de confusion sont autant de sources supplémentaires de variabilité irréductibles par accroissement de la taille de la cohorte suivie et dont l'amplitude est largement supérieure à la différence qui existe entre les risques relatifs égaux 1,03 (conforme à l'extrapolation des « fortes » aux « faibles » expositions) et 1,00 (traduisant l'absence de tout risque supplémentaire lié à l'exposition à l'amiante).

Dans le cas du mésothéliome un risque égal à 1 cas supplémentaire pour 1 000 personnes exposées correspond également à environ 0,1 f/ml mais à un risque relatif beaucoup plus élevé (10,3) du fait de la rareté de cette pathologie. On ne dispose cependant pas à ce jour de la cohorte d'environ 5 000 personnes exposées à 0,1 f/ml de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans et suivie jusqu'à l'âge de 80 ans qui permettrait de comparer un tel risque relatif à la valeur 1,0 avec une puissance statistique égale à 95 %. Par ailleurs, on peut affirmer, comme dans le cas du cancer du poumon, que les risques de mésothéliome inférieurs ou égaux à 1 cas supplémentaire pour 10 000 personnes exposées ne pourront, selon toute vraisemblance, jamais être étudiés de façon fiable parce qu'ils requièrent la constitution de cohortes extrêmement importantes et/ou parce qu'ils correspondent à des risques relatifs très proches de 1.

La notion de « faible » risque n'a évidemment, aucune définition objective ou généralement admise. Aux États-Unis, l'« Environmental Protection Agency » (EPA) propose des réglementations destinées à la population générale et visant à garantir des risques inférieurs ou égaux à un cas supplémentaire par million de personnes exposées. Dans ce même pays, le « National Institute of Occupationnal Safety and Health » (NIOSH) propose des valeurs limites d'exposition professionnelles visant à garantir des risques inférieurs à 1 cas supplémentaire pour 10 000 personnes exposées.

Sans prendre parti dans un débat qui dépasse largement les considérations scientifiques et fait intervenir des valeurs fondées sur des considérations éthiques, sociales, économiques et politiques, nous nous bornerons à constater que pour des risques de l'ordre de 1 décès pour 1 000 personnes exposées il est et il restera, selon toute vraisemblance, définitivement impossible de distinguer de façon certaine entre deux hypothèses (Valleron *et al.,* 1992) :
celle de la validité aux niveaux d'exposition inférieurs ou égaux à 1 f/ml des modèles de risque établis sur les cohortes plus fortement exposées,
celle de l'existence d'un seuil d'innocuité qui garantirait que l'excès de risque du aux expositions à l'amiante serait exactement nul en deçà d'un certain niveau d'exposition.

3.4. La nécessité pratique d'adopter des objectifs de limitation des expositions et les différentes approches envisageables

S'il n'est pas possible d'estimer de façon directe et certaine les risques de cancer du poumon et de mésothéliome correspondant aux expositions à l'amiante inférieures ou égales à 1 f/ml, il n'en reste pas moins nécessaire de limiter ces expositions à des niveaux tels que les risques correspondant soient considérés comme « tolérables ». De ce point de vue, différentes approches sont envisageables qui correspondent chacune à des estimations indirectes et incertaines des risques existant aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml [figure 4].

(a) Une première approche consiste à postuler qu'il existe un seuil d'innocuité en deçà duquel les risques associés aux expositions à l'amiante seraient égaux à « zéro » et à situer ce seuil aux niveaux d'expositions pour lesquels les observations disponibles n'ont pas révélé d'écarts statistiquement significatifs entre nombres observés et attendus de cancers du poumon ou de mésothéliomes. Dans l'état actuel des connaissances, cette approche nous semble très imprudente. En effet, l'amiante est un agent cancérogène et nous avons vu plus haut que la puissance statistique de l'étude de risques pourtant difficilement « tolérables » (tels que 1 cas supplémentaire pour 1000 personnes exposées)

est extrêmement limitée et qu'aucune évidence, ni expérimentale, ni épidémiologique, ne permet d'établir solidement l'existence d'un seuil d'innocuité ni, à plus forte raison, d'en proposer la moindre estimation. Une utilisation « prudente » du concept de seuil d'innocuité devrait d'ailleurs impérativement faire intervenir les « facteurs de sécurité » couramment utilisés en toxicologie, par exemple en divisant successivement deux fois par 10 la plus petite intensité d'exposition ayant permis de mettre en évidence un risque de cancer statistiquement significatif : une première fois pour tenir compte de la variabilité des sensibilités des individus qui composent les populations humaines, une seconde fois pour prendre une indispensable marge de sécurité. L'application de cette approche conduirait à considérer que le seuil d'innocuité postulé serait au plus égal à 0,01 f/ml et rendrait inadmissible toute exposition qui serait supérieure à cette valeur.

(b) Selon une seconde approche, l'incertitude sur la valeur des risques existant en dessous de 1 f/ml et l'importance des risques que l'on peut estimer à ce niveau d'exposition (de l'ordre de 1 cas supplémentaire de cancer du poumon et 1 cas supplémentaire de mésothéliome pour 100 personnes exposées, cf tableaux 9) conduisent à considérer la moindre exposition comme intolérable et à recommander de bannir toute utilisation de l'amiante. Cette approche a été utilisée pour de nombreux agents cancérogènes pour l'homme, comme par exemple la β naphtylamine.

(c) Selon une troisième approche, l'absence d'évidences permettant d'invalider l'extrapolation aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml des modèles de risque établis pour des expositions supérieures justifie que l'on considère cette extrapolation comme l'estimation incertaine la plus plausible dans l'état actuel des connaissances. Cette approche est un compromis entre les deux précédantes. Contrairement à la première, elle postule qu'il n'existe pas de seuil d'innocuité, toute réduction des expositions est donc bénéfique puisqu'elle conduit à une réduction des risques. Contrairement à la seconde elle considère que la limitation des risques à des valeurs non nulles mais « très faibles » peut être un objectif « tolérable ». Cette approche vise plus à proposer un outil d'aide à la décision en matière de maîtrise des risques qu'à fournir des estimations considérées comme certaines. Cet outil a été largement utilisé dans le cas d'agents cancérogènes d'intérêt économique majeur, comme les radiations ionisantes, le benzène et l'amiante.

Dans l'état actuel des connaissances, c'est l'extrapolation aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml des modèles de risques établis pour des expositions professionnelles plus élevées que nous considérons comme l'estimation incertaine la plus plausible et c'est donc celle que nous utiliserons ici. L'utilisation de cette extrapolation pourra, dans l'avenir, être remise en cause :
- si des connaissances expérimentales permettent d'objectiver solidement l'existence d'un seuil d'innocuité et de situer la valeur de ce seuil,
- si des connaissances épidémiologiques révèlent que dans certaines conditions, des expositions à l'amiante inférieures à 1 f/ml sont associées de façon « consistante » à des risques de cancer du poumon ou de mésothéliome plus importants que ne le laissait penser l'extrapolation des « fortes » aux « faibles » expositions.

3.5. Les scénarios d'exposition envisagés

Les scénarios d'exposition à l'amiante que nous avons envisagés sont inspirés de la réglementation de Février 1996 relative à la limitation des expositions à l'amiante :
- pour les expositions professionnelles à l'amiante, nous avons considéré des expositions continues (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » à 0,1 f/ml, pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 ans et 65 ans,
- pour les expositions dites « passives » à l'amiante, nous avons considéré des expositions continues (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » à 0,025 f/ml, pendant différentes périodes de temps entre la naissance et l'âge de 65 ans.

L'âge en début d'exposition et sa durée influencent de façon non-linéaire les risques et nous avons donc tabulés ceux-ci pour différentes combinaisons de ces deux caractéristiques de l'exposition. Le nombre de f/ml (f), la taille de la population exposée (N), le nombre annuel d'heures d'expositions (h) et la valeur adoptée pour les coefficients de risque (Kp et Km) influencent de façon linéaire les risques. Si on veut calculer les risques de décès par cancer du poumon ou mésothéliome dans des situations d'exposition n'apparaissant pas dans les tableaux qui figurent dans le présent rapport, on peut donc partir des estimations données dans ces tableaux pour le même âge en début d'exposition et la même durée d'exposition et les multiplier par les rapports f/f_0, N/N_0, h/h_0 et K/K_0 où f, N, h et K correspondent à la situation d'intérêt et f_0, N_0, h_0 et K_0 à celle qui apparaît dans les tableaux disponibles.

Les scénarios d'expositions à l'amiante envisagés s'écartent sensiblement des conditions d'expositions qui ont prévalu dans les cohortes professionnelles à partir desquelles ont été élaborés les modèles de risque et la validité de certains des éléments de ces modèles n'a pas pu être totalement éprouvée sur le plan scientifique :

- le niveau des expositions professionnelles envisagées est de 10 à plusieurs centaines de fois plus faible que ceux qui existaient dans les cohortes à partir desquelles ont été élaborés les modèles de risque, comme on l'a vu plus haut, si aucune observation disponible ne permet d'invalider une telle extrapolation, celle-ci ne peut pas non plus être rigoureusement éprouvée ;
- les expositions rencontrées dans ces cohortes étaient continues et aucune connaissance n'est réellement disponible pour les situations où l'exposition est discontinue. On ne sait notamment pas si l'exposition sporadique à de fortes concentrations aériennes d'amiante est associée à des risque plus élevés, égaux ou moins élevés que dans le cas d'expositions continues de même valeur moyenne ;
- les hypothèses de la permanence, jusqu'à la fin de la vie, des risques acquis à un moment donné et de l'indépendance de ces risques par rapport à l'âge auquel a commencé l'exposition ne sont pas invalidées par les observations disponibles mais n'ont pas pu être rigoureusement éprouvées. On ne sait notamment ni si les risques de cancer du poumon et/ou de mésothéliome régressent plusieurs décennies après la fin des expositions à l'amiante, ni si l'exposition à l'amiante des enfants et des adolescents est associée à des risques plus élevés, égaux ou moins élevés que ceux que l'on a observés pour des populations d'adultes.

3.6. Estimation des risques de cancer liés aux expositions professionnelles à l'amiante au niveau 0,1 f/ml

Les tableaux 10a et 10b donnent les estimations des nombres de décès supplémentaires par cancer du poumon (p) et par mésothéliome (m) attribuables à une exposition continue (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) à 0,1 f/ml d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile » pendant différentes période de temps entre les âges de 20 ans et de 65 ans pour des populations de 10 000 hommes et de 10 000 femmes.

Pour le cancer du poumon, les estimations de risque varient sensiblement avec la durée des expositions et sont plus élevées pour une population masculine (plus fortement consommatrice de tabac) que pour une population féminine. Pour le mésothéliome, les estimations de risque varient sensiblement avec la durée des expositions mais aussi avec leur précocité, elles sont plus élevées chez les femmes du fait de la plus grande longévité de celles-ci.

Tableau 10a (Hommes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 hommes exposés professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,1 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 0,5 m : 0,8	p : 2,6 m : 3,6	p : 5,2 m : 6,1	p : 10,4 m : 8,8	p : 15,4 m : 9,8	p : 19,8 m : 9,9	p : 21,5 m : 10,0
30 ans	p : 0,5 m : 0,4	p : 2,6 m : 1,7	p : 5,2 m : 2,7	p : 10,2 m : 3,7	p : 14,6 m : 3,8	- -	p : 16,3 m : 3,9
40 ans	p : 0,5 m : 0,2	p : 2,6 m : 0,6	p : 5,0 m : 0,9	p : 9,4 m : 1,1	- -	- -	p : 11,1 m : 1,1
50 ans	p : 0,5 m : (e)	p : 2,3 m : 0,1	p : 4,4 m : 0,2	- -	- -	- -	p : 6,1 m : 0,2
60 ans	p : 0,4 m : (e)	p : 1,7 m : (e)	- -	- -	- -	- -	p : 1,7 m : (e)

Remarques :

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; ß = 3,0 ; $t_0 = 10$ ans.

(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 hommes placés dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,1 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :

- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 hommes âgés de 20 ans est de 522 pour le cancer du poumon et de 0,5 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

(e) Estimations < 0,1

Dans le cas d'une exposition continue à 0,1 f/ml qui aurait lieu pendant toute la durée de la vie professionnelle (de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans) :

- les estimations du risque supplémentaire de décès par cancer du poumon attribuable à l'amiante sont approximativement égales à 20 décès pour 10 000 hommes exposés et 3 décès pour 10 000 femmes exposées,
- les estimations correspondantes du risque de décès par mésothéliome sont approximativement égales à 10 décès pour 10 000 hommes exposés et 13 décès pour 10 000 femmes exposées.

Tableau 10b (Femmes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 personnes exposées professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,1 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 0,1 m : 1,0	p : 0,4 m : 4,5	p : 0,7 m : 7,8	p : 1,4 m : 11,3	p : 2,0 m : 12,6	p : 2,6 m : 12,9	p : 2,9 m : 12,9
30 ans	p : 0,1 m : 0,5	p : 0,3 m : 2,2	p : 0,7 m : 3,6	p : 1,3 m : 1,9	p : 1,9 m : 5,1	- -	p : 2,2 m : 5,2
40 ans	p : 0,1 m : 0,2	p : 0,3 m : 0,8	p : 0,7 m : 1,3	p : 1,2 m : 1,6	- -	- -	p : 1,5 m : 1,6
50 ans	p : (e) m : (e)	p : 0,3 m : 0,2	p : 0,6 m : 0,3	- -	- -	- -	p : 0,8 m : 0,3
60 ans	p : (e) m : (e)	p : 0,2 m : (e)	- -	- -	- -	- -	p : 0,2 m : (e)

Remarques :

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; ß = 3,0 ; $t_0 = 10$ ans.

(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 femmes placées dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,1 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :

- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 femmes âgées de 20 ans est de 69 pour le cancer du poumon et de 0,6 à 1,1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

(e) Estimations < 0,1

Globalement, les estimations des nombres de décès supplémentaires dus à une telle exposition à l'amiante sont donc approximativement égales à 3 décès par cancer pour 1000 hommes exposés et 1,6 pour 1000 femmes exposées.

Ces chiffres ne permettent pas, à eux seuls, de proposer une estimation globale du nombre des décès par cancer attribuables aux expositions à l'amiante qui existent actuellement en France. Pour pouvoir le faire, il est en effet nécessaire de savoir dans quelle mesure la réglementation est respectée, et plus précisément, quelle est la répartition du nombre de salariés dans les différentes

catégories d'exposition que l'on peut définir à partir de leur intensité, de leur durée (en nombre d'heures par an et en nombres d'années) et de l'âge auquel les expositions ont commencé.

3.7. Estimation des risques de cancer liés aux expositions passives à l'amiante au niveau 0,025 f/ml

Les tableaux 11a et 11b donnent les estimations des nombres de décès supplémentaires par cancer du poumon (p) et par mésothéliome (m) attribuables à une exposition continue (40 h/sem.x 48 sem./an = 1920 h/an) à 0,025 f/ml d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile » pendant différentes période de temps entre la naissance et l'âge de 65 ans pour des populations de 10 000 hommes et de 10 000 femmes.

Pour le cancer du poumon, les estimations de risque varient sensiblement avec la durée des expositions et sont plus élevées pour une population masculine (plus fortement consommatrice de tabac) que pour une population féminine. Pour le mésothéliome, les estimations de risque varient sensiblement avec la durée des expositions mais aussi avec leur précocité, elles sont plus élevées chez les femmes du fait de la plus grande longévité de celles-ci.

Dans le cas d'une exposition continue à 0,025 f/ml d'amiante qui aurait lieu de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans :
- les estimations du risque supplémentaire de décès par cancer du poumon attribuable à l'amiante sont approximativement égales à 8 décès pour 10 000 hommes exposés et 1 décès pour 1000 femmes exposées,
- les estimations correspondantes du risque de décès par mésothéliome sont approximativement égales à 7 décès pour 10 000 hommes exposés et 9 décès pour 10 000 femmes exposées.

Globalement, les estimations des nombres de décès supplémentaires dus à une telle exposition à l'amiante sont donc approximativement égales à 1,5 décès pour 1 000 hommes exposés et 1 décès pour 1 000 femmes exposées.

Ces chiffres ne permettent pas de proposer une estimation globale du nombre de décès par cancer attribuables aux expositions « passives » à l'amiante qui existent actuellement en France. Pour pouvoir le faire, il est en effet nécessaire de savoir dans quelle mesure la réglementation est respectée, et plus précisément, quelle est la répartition du nombre de personnes dans les différentes catégories d'exposition que l'on peut définir à partir de leur intensité, de leur durée (en nombre d'heures par an et en nombres d'années) et de l'âge auquel les expositions ont commencé.

Tableau 11a (Hommes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 personnes exposées de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,025 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 0 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition					Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	50 ans	
Naissance	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,3	p : 2,6	p : 6,4	p : 7,9
	m : 0,6	m : 2,8	m : 4,9	m : 7,8	m : 10,2	m : 10,2
5 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,3	p : 2,6	p : 6,3	p : 7,7
	m : 0,5	m : 2,2	m : 3,8	m : 5,9	m : 7,5	m : 7,5
10 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,3	p : 2,6	p : 6,2	p : 6,6
	m : 0,4	m : 1,7	m : 2,9	m : 4,4	m : 5,3	m : 5,3
15 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,3	p : 2,6	p : 5,9	p : 5,9

	m : 0,3	m : 1,2	m : 2,1	p : 3,1	m : 3,7	m : 3,7
20 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,2	p : 2,6	-	p : 5,3
	m : 0,2	m : 0,9	m : 1,5	m : 2,2	-	m : 2,5
40 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,2	p : 2,3	-	p : 2,7
	m : (e)	m : 0,2	m : 0,2	m : 0,3	-	m : 0,3
60 ans	p : 0,1	p : 0,4	-	-	-	p : 0,4
	m : (e)	m : (e)	-	-	-	m : (e)

Remarques :
(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; ß = 3,0 ; $t_0 = 10$ ans.
(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 hommes placés dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,025 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.
(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :
- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.
(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 hommes est de 513 pour le cancer du poumon et de 0,5 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.
(e) Estimations < 0,1

3.8. Résumé et conclusions

3.8.1. Méthode d'estimation des risques de cancer du poumon et de mésothéliomes aux expositions £ 1 f/ml

Il n'existe pas de méthode permettant de quantifier directement et de façon certaine les risques de cancer du poumon et de mésothéliome dans les populations humaines exposées à 1 f/ml d'amiante ou moins :
les observations épidémiologiques intègrent la variabilité des individus composant les populations et la composante purement stochastique du risque de cancer, elles ne permettent cependant pas de mettre en évidence de façon fiable des excès de risque de cancer pourtant « élevés » (1 cas supplémentaire vie entière pour 1 000 personnes) par rapport aux risques qu'on pourrait considérer comme « tolérables »,
les observations expérimentales ne permettent pas d'élaborer des estimations quantitatives intégrant : les différences inter-espèces, les différences entre expositions expérimentales et en population, l'extrême variabilité (constitutionnelle et environnementale) des individus qui composent les populations humaines ; elles ne fournissent pas non plus d'argument décisif permettant d'affirmer, en toute sécurité, qu'il existerait un seuil d'exposition en dessous duquel les risques seraient certainement nuls, ni de méthode permettant de situer la valeur d'un tel seuil.

Tableau 11b (Femmes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 personnes exposées de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,025 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 0 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition					Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	50 ans	
Naissance	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	p : 0,8	p : 1,1
	m : 0,7	m : 3,3	m : 6,0	m : 9,5	m : 12,5	m : 12,7
5 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	p : 0,8	p : 1,0
	m : 0,6	m : 2,6	m : 4,7	m : 7,3	m : 9,4	m : 9,4
10 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	p : 0,8	p : 0,9
	m : 0,5	m : 2,0	m : 3,6	m : 5,5	m : 6,8	m : 6,8
15 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	p : 0,8	p : 0,8
	m : 0,3	m : 1,5	m : 2,7	m : 4,0	m : 4,7	m : 4,7
20 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	-	p : 0,7
	m : 0,3	m : 1,1	m : 1,9	m : 2,8	-	m : 3,2
40 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	-	p : 0,4
	m : 0,1	m : 0,2	m : 0,3	m : 0,4	-	m : 0,4
60 ans	p : (e)	p : 0,1	-	-	-	p : 0,1
	m : (e)	m : (e)	-	-	-	m : (e)

Remarques :

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; ß = 3,0 ; $t_0 = 10$ ans.

(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 femmes placées dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,025 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :

- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 femmes est de 68 pour le cancer du poumon et de 0,6 à 1,1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

(e) Estimations < 0,1

Dans ces conditions, la seule approche qui puisse être proposée pour quantifier les risques de cancer liés aux expositions à l'amiante aux faibles niveaux d'exposition est de réaliser une extrapolation

aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml des modèles rendant bien compte des risques observés dans les populations exposées à des niveaux supérieurs à 1 f/ml.

Cette extrapolation ne crée pas une information scientifiquement certaine, elle représente une aide à la réflexion en matière de maîtrise des risques :
- en extrapolant le risque nul existant, par définition, à la dose zéro à des doses plus fortes, on pourrait postuler l'existence d'un seuil d'innocuité : on peut montrer scientifiquement que l'existence d'un tel seuil est indémontrable, cette hypothèse est donc imprudente ;
- en refusant d'admettre que les risques diminuent avec le niveau des expositions, on pourrait postuler que la moindre des expositions est associée à un risque intolérable et en conclure que seule l'interdiction de l'utilisation de l'amiante est envisageable : il s'agit d'une proposition de gestion des risques et non de quantification de ceux-ci ;
- on peut, enfin, postuler que les risques sont certainement décroissants avec le niveau des expositions, et extrapoler aux expositions ≤ 1 f/ml la forme de dépendance du risque sur le niveau des expositions observée aux expositions ≥ 1 f/ml.

C'est cette dernière méthode d'estimation qui a été adoptée pour les agents cancérogènes dont l'utilisation est si largement répandue et essentielle sur le plan économique (benzène, radiations ionisantes, amiante) qu'on n'a pas adopté la règle simple et prudente de l'interdiction (comme on l'a fait pour de nombreux cancérogènes, comme la β naphtylamine, par exemple). Cette méthode est l'estimation incertaine la plus plausible dans l'état actuel des connaissances, c'est donc celle que nous avons adoptée dans le cadre du présent rapport.

L'utilisation de cette extrapolation pourra, dans l'avenir, être remise en cause :
- si des connaissances expérimentales permettent d'objectiver solidement l'existence d'un seuil d'innocuité et de situer la valeur de ce seuil,
- si des connaissances épidémiologiques révèlent que dans certaines conditions, des expositions à l'amiante inférieures à 1 f/ml sont associées de façon « consistante » à des risques de cancer du poumon ou de mésothéliome plus importants que ne le laissait penser l'extrapolation des « fortes » aux « faibles » expositions.

3.8.2. Risques estimés aux niveaux de référence actuels de la réglementation française

Les estimations de risque qui sont présentés dans les tableaux 10 et 11 ont été calculées pour 10 000 personnes exposées, elles indiquent les nombres supplémentaires de cas de cancer du poumon (p) ou de mésothéliome (m) depuis le début des expositions jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition continue (40h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) à l'amiante en fonction des âges auxquels ont commencé et se sont terminées les expositions et en fonction du niveau de celles-ci (0,01 f/ml ou 0,025 f/ml).

Il existe des incertitudes majeures sur les effectifs de la population qui sont exposés à différentes concentrations de fibres d'amiante, sur le nombre d'heures par an pendant lesquelles ont lieu ces expositions, sur l'ancienneté et sur la durée de ces expositions. Il est donc impossible, à ce jour, de traduire ces estimations pour 10 000 personnes exposées en nombres de cas attribuables au niveau national. Pour pouvoir élaborer de telles estimations il faut déterminer la répartition statistique de la population française dans les différentes catégories d'exposition à l'amiante qui sont *a priori* envisageables et sont caractérisées par le niveau des expositions, leur ancienneté et leur durée (nombre d'heures annuelles et nombre d'années d'exposition). En utilisant les coefficients de proportionnalité appropriés, on pourra utiliser les estimations fournies par les tableaux 10 et 11 pour élaborer une estimation du nombre de cas de cancer du poumon et de mésothéliomes dus aux

expositions à l'amiante en France. La même démarche générale peut être adoptée pour toute autre population d'intérêt.

Le tableau 12 présente les estimations de risque supplémentaire de décès par cancer (cancer du poumon + mésothéliome) calculées à différents niveaux d'exposition (de 1 f/ml à 0,000 1 f/ml) et pour deux situations d'expositions « continues » (40h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) à des fibres d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile » :
- une exposition professionnelle de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans à 0,1 f/ml,
- une exposition « passive » de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans à 0,025 f/ml.
On peut estimer que les risques supplémentaires de décès par cancer (du début des expositions à l'âge de 80 ans) correspondant à ces expositions sont de l'ordre :
- de la dizaine de % pour les expositions historiques élevées (10 f/ml),
- du % pour les expositions de l'ordre d'1 f/ml,
- du %o pour des expositions aux niveaux de référence de la réglementation française actuelle s'ils étaient rencontrés de façon continue pendant toute la vie professionnelle (de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans) ou de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans.

Tableau 12. Estimations des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon et mésothéliome jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition « continue » à l'amiante (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) en fonction du niveau des exposi tions (f/ml).

Niveau des expositions (f/ml)	**Exposition de l'âge de 20 ansà l'âge de 65 ans**		**Exposition de l'âge de 5 ansà l'âge de 65 ans**	
	Hommes	**Femmes**	**Hommes**	**Femmes**
1	+ 3,1/100	+ 1,6/100	+ 6,0/100	+ 4,1/100
0,1	**+ 3,1/1 000**	**+ 1,6/1 000**	+ 6,0/1 000	+ 4,1/1 000
0,025	+ 0,8/1 000	+ 0,4/1 000	**+ 1,5/1 000**	**+ 1,0/1 000**
0,01	+ 3,1/10 000	+ 1,6/10 000	+ 6,0/10 000	+ 4,1/10 000
0,001	+ 3,1/100 000	+ 1,6/100 000	+ 6,0/100 000	+ 4,1/100 000
0,000 1	+ 3,1/1 000 000	+ 1,6/1 000 000	+ 6,0/1 000 000	+ 4,1/1 000 000

Remarques :
(a) Chacune des cases de ce tableau correspond à une situation d'exposition hypothétique définie par le niveau des expositions (f/ml) et les âges en début et en fin d'exposition. Dans chaque case on a indiqué l'estimation du nombre supplémentaire de décès par cancer du poumon ou mésothéliome pour le nombre spécifié de personnes exposées : par exemple une exposition à 1 f/ml de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans correspond à un risque supplémentaire de + 3,1 décès pour 100 hommes exposés.
(b) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; ß = 3,0 ; $t_0 = 10$ ans.
(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :
- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

(d) Les nombres de décès par cancer du poumon ou mésothéliome attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 personnes sont de 513 pour les hommes et de 69 pour les femmes, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

Ces risque sont élevés. Il est bien clair que la fixation de valeurs de référence réglementaires (0,1 f/ml pour les expositions professionnelles et 0,025 f/ml pour les expositions « passives ») garanti qu'une fraction importante des personnes potentiellement exposées le sont en fait à des niveaux nettement inférieurs à ces valeurs de référence et pendant des périodes de temps limitées (tant du point de vue du nombre d'années d'exposition que de celui du nombre annuel d'heures d'exposition). Il n'en est pas moins certain que nombre de personnes le sont aussi à des niveaux plus élevés, pendant de longues période de temps.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACHESON ED, GARDNER MJ, PIPPARD EC, GRIME LP. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos : a 40-year follow-up. *Br J Ind Med.* 1982. 39 : 344-348.

ACHESON ED, GARDNER MJ, WINTER PD, BENNETT C. Cancer in a factory using amosite asbestos. *Int J Epidemiol.* 1984, **13 :** 3-10.

ALBIN M, JAKOBSSON K, ENGLANDER V, RANSTAN J, WELINDER H, WESTRUP C, MOLLER T. Mortality and cancer morbidity in a cohort of asbestos cement workers. *In* : Sixth International Pneumoconiosis Conference, September 1983, Bochum, West Germany. Verlag für neue Wissenschaft GmbH, Bremerhaven, West Germany 1984, **2** : 825-829.

ALIES-PATIN AM, VALLERON AJ. Mortality of workers in a French asbestos cement factory, 1940-82. *Br J Ind Med.* 1985, **42** : 219-225.

ARMITAGE P, DOLL R. Stochastic models for carcinogenesis. *In* : *Proceedings of the fourth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*. Neyman J (Ed). Berkeley, CA. University of California Press. 1961, 19-37.

ARMSTRONG BK, DE KLERK NH, MUSK AW, HOBBS MST. Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia. *Br J Ind Med.* 1988, **45** : 5-13.

BERRY G. Mortality and cancer incidence of workers exposed to chrysotile asbestos in the friction-products industry. *Ann Occup Hyg.* 1994, **38** : 539-546.

BERRY G, NEWHOUSE ML. Mortality of workers manufacturing friction materials using asbestos *Br J Ind Med.* 1983, **40** : 1-7.

BERRY G, NEWHOUSE ML, ANTONIS P. Combined effects of asbestos and smoking on mortality from lung cancer and mesothelioma in factory workers. *Br J Ind Med.* 1985, **42** : 12-18.

BRESLOW NE, DAY NE. Statistical methods in cancer research Volume II - The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications n° 82 Lyon International Agency for Research on Cancer. 1987, pp 232-270.

BROWN DP, DEMENT JM, WAGNER JK. Mortality patterns among miners and millers occupationally exposed to asbestiform talc. *In* : *Dusts and Disease* : *Proceedings of the conference on occupational exposures to fibrous and particulate dust and their extension into the environment*. Lemen R, Dement JM (Eds). Pathotox Publishers, Forest Park, IL 1979, 317-324.

CLEMMESEN J, HJALGRIM-JENSEN S. Cancer incidence among 5,686 asbestos-cement workers followed from 1943 through 1976. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1981, **5** : 15-23.

CONSUMER PRODUCT SAFETY COMMISSION : *US Report to the US Consumer product safety commission by the chronic hazard advisory panel on asbestos Directorate for Health Sciences.* US Consumer Product Safety Commission, Washington, DC 1983.

DE KLERK NH, ARMSTRONG BK, MUSK AW, HOBBS MS. Cancer mortality in relation to measures of occupational exposure to crocidolite at Wittenoom Gorge in Western Australia. *Br J Ind Med.* 1989, **46** : 529-536.

DEMENT JM, HARRIS RL JR, SYMONS MJ, SHY C. Exposures and mortality among chrysotile asbestos workers. Part I. Exposure estimates. *Am J Ind Med.* 1983a, **4** : 399-419.

DEMENT JM, HARRIS RL JR, SYMONS MJ, SHY C. Exposures and mortality among chrysotile asbestos workers. Part II. Mortality. *Am J Ind Med.* 1983b, **4 :** 421-433.

DEMENT JM, HARRIS RL, SYMONS MJ, SHY C. Estimates of dose-response for respiratory cancer among chrysotile asbestos textile workers. *In* : *Inhaled particles V,* Oxford, Walton WH (Ed). Pergamon Press, 1982, 869-83.

DOLL R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med.* 1955, **12** : 81-86.

DOLL R, PETO J. Asbestos : effects on health of exposure to asbestos. Health and Safety Commission, Her Majesty's Stationary Office, London, England 1985, 1-58.

ELMES P. Mesotheliomas and chrysotile. *Ann Occup Hyg.* 1994, **38** : 547-553, 415.

ELMES PC, SIMPSON MJC. Insulation workers in Belfast : A further study of mortality due to asbestos exposure (1940-75). *Br J Ind Med.* 1977, **34** : 174-180.

ESMEN NA, ERDAL S. Human occupational and nonoccupational exposure to fibers. *Environ Health Perspect.* 1990, **88** : 277-286.

FINKELSTEIN MM. Analysis of the exposure-response relationship for mesothelioma among asbestos-cement factory workers. *Ann NY Acad Sci.* 1991, **643** : 85-89.

FINKELSTEIN MM. Mortality among employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Am Rev Respir Dis.* 1984, **129** : 754-61.

FINKELSTEIN MM. Mortality among long term employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Br J Ind Med.* 1983, **40** : 138-144.

GARDNER MJ, SARACCI R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. *IARC Sci Publ.* 1989, 375-397.

GARDNER MJ, WINTER PD, PANNETT B, POWELL CA. Follow up study of workers manufacturing chrysotile asbestos cement products. *Br J Ind Med.* 1986, **43 :** 726-732.

HEALTH EFFECTS INSTITUTE - ASBESTOS RESEARCH. Asbestos in Public and Commercial Buildings : A literature review and synthesis of current knowledge Cambridge, MA, 1991.

HENDERSON VL, ENTERLINE PE. Asbestos exposure : Factors associated with excess cancer and respiratory disease mortality. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 117-126.

HUGHES JM. Human evidence : Lung cancer mortality risk from chrysotile exposure. *Ann Occup Hyg.* 1994, **38** : 555-560, 415-416.

HUGHES JM, WEILL H. Asbestos exposure - quantitative assessment of risk. *Am Rev Respir Dis.* 1986, **133** : 5-13.

HUGHES JM, WEILL H, HAMMAD YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med.* 1987, **44** : 161-174.

HUNCHAREK M. Asbestos and cancer : epidemiological and public health controversies. *Cancer Invest.* 1994, **12** : 214-222.

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man : International Agency for Research on Cancer Lyon 1977, Vol 14.

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans : *Overall evaluations of carcinogenicity : An updating of IARC Monographs Vol 1 to 42.* International Agency for Research on Cancer Lyon 1987, Suppl 7.

INSERM. Statistiques des causes médicales de décès. Lion J, Hatton F, Maguin P, Maujol L. Editions INSERM 1993.

JONES JSP, SMITH PG, POOLEY FD, BERRY G, SAWLE GW, WIGNALL BK, MADELEY RJ, AGGARWAL A. The consequences of exposure to asbestos dust in a wartime gas-mask factory. *In* : *Biological effects of mineral fibres*. Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publications N°30. 1980, **2** : 637-653.

KLEINFELD M, MESSITE J, ZAKI MH. Mortality experience among talc workers : A follow-up study. *J Occup Med*. 1974, **16** : 345-349.

KOLONEL LN, HIROHATA T, CHAPPELL BV, VIOLA FV, HARRIS DE. Cancer mortality in a cohort of naval shipyard workers in Hawaii : Early findings. *JNCI.* 1980, **64** : 739-743.

KREWSKI D, GODDARD MJ, ZIELINSKI JM. Dose-response relationships in carcinogenesis. *In* : *Mechanisms of carcinogenesis in risk identification*. Vainio H, Magee P, McGregor, McMichael AJ (Eds). IARC Scientific Publications.1992, n° **116**, pp 579-599.

LACQUET LM, VAN DER LINDEN L, LEPOUTRE J. Roentgenographic lung changes, asbestosis and mortality in a Belgian asbestos cement factory. *In* : *Biological effects of mineral*

fibers. Wagner JC, Davis W (Eds) IARC Scientific Publication N°30 International Agency for Research on Cancer, Lyon, France1980, **2** : 783-793.

LAMM SH, LEVINE MS, STARR JA, TIREY SL. Analysis of excess lung cancer risk in short term employees. *Am J Epidemiol.* 1988, **127** : 1202-1209.

LE GALES C. Model for evaluation of occupational mortality related to asbestos (the case of the asbestos industry in France between 1950 and 1980). *Rev Epidemiol Santé Publique*. 1984, **32** : 122-133.

MANCUSO TF, EL-ATTAR AA. Mortality pattern in a cohort of asbestos workers. *J Occup Med.* 1967, **9** : 147-162.

McDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, McDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile asbestos friction products plant. *Br J Ind Med.* 1984, **41** : 151-157.

McDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, McDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile textile plant. *Br J Ind Med.* 1983a, **40** : 361-367.

McDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, McDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American factory using chrysotile, amosite and crocidolite in mainly textile manufacturing. *Br J Ind Med.* 1983b, **40** : 368-374.

McDONALD AD, McDONALD JC. Mesothelioma after crocidolite exposure during gas mask manufacture. *Environ Res.* 1978, **17** : 340-346.

McDONALD JC. Epidemiology of pleural cancer. *In* : *Prevention of respiratory diseases*. Hirsch A, Goldberg M, Martin JP, Masse R (Eds). Marcel Dekker Inc. New York, Basel, Hong Kong. 1993.

McDONALD JC. Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environ Health Perspect.* 1985, **62** : 319-28.

McDONALD JC, LIDDELL FD, DUFRESNE A, McDONALD AD. The 1891-1920 birth cohort of Québec chrysotile miners and millers, mortality 1976-1988. *Br J Ind Med.* 1993, **50** : 1073-1081.

McDONALD JC, LIDDELL FDK. Mortality in canadian miners and millers exposed to chrysotile. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 1-9.

McDONALD JC, LIDDELL FDK, GIBBS GW, EYSSEN GE, McDONALD AD. Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-1975. *Br J Ind Med.* 1980, **37 :** 11-24.

McDONALD JC, McDONALD AD. Epidemiology of asbestos-related lung cancer. *In* : *Asbestos-related malignancy*. Grune &Stratton pp 57-79, 1986.

McDONALD JC, McDONALD AD, ARMSTRONG B, SEBASTIEN P. Cohort study of mortality of vermiculite miners exposed to tremolite. *Br J Ind Med.* 1986, **43** : 436-444.

MENEGOZ F, GROSCLAUDE P, ARVEUX P, HENRY-AMAR M, SCHAFFER P, RAVERDY N, DAURES JP. Incidence du mésothéliome dans les registes des cancers français : Estimations France entière. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 1996, **12** : 57-58.

MEURMAN LO, KIVILUOTO R, HAKAMA M. Mortality and morbidity among the working population of anthophyllite asbestos miners in Finland. *Br J Ind Med*. 1974, **31 :** 105-112.

MEURMAN LO, PUKKALA E, HAKAMA M. Incidence of cancer among anthophyllite asbestos miners in Finland. *Occup Environ Med.* 1994, **51** : 421-425.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). *Asbestiform fibers : non-occupational health risks committee on non-occupational health risks of asbestiform fibers.* National Research Council, National Academy Press, Washington, DC 1984.

NEWHOUSE ML, BERRY G. Predictions of mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers. *Br J Ind Med.* 1976, **33** : 147-151.

NEWHOUSE ML, BERRY G, WAGNER JC. Mortality of factory workers in east London 1933-80. *Br J Ind Med*. 1985, **42** : 4-11.

NEWHOUSE ML, SULLIVAN KR. A mortality study of workers manufacturing friction materials : 1941-86. *Br J Ind Med*. 1989, **46** : 176-179.

NICHOLSON WJ. Airborne asbestos health assessment update.US Environmental Protection Agency, EPA-600/8-84/003F. Office of Health and Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1986.

NICHOLSON WJ. Case study 1 : Asbestos : the TLV approach. *Ann NY Acad Sci.* 1976, **271** : 152-169.

NICHOLSON WJ. Comparative dose-response relationships of asbestos fiber types : magnitudes and uncertainties. *Ann NY Acad Sci*. 1991, **643** : 74-84.

NICHOLSON WJ, SELIKOFF IJ, SEIDMAN H, LILIS R, FORMBY P. Long-term mortality experience of chrysotile miners and millers in Thetford Mines, Quebec. *Ann NY Acad Sci*. 1979, **330** : 11-21.

OHLSON CG, HOGSTEDT C Lung cancer among asbestos cement workers A Swedish cohort study and a review. *Br J Ind Med*. 1985, **42** : 397-402.

OMENN GS, MERCHANT J, BOATMAN E, DEMENT JM, KUSCHNER M, NICHOLSON W, PETO J, ROSENSTOCK L. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect.* 1986, **70** : 51-56.

ONTARIO ROYAL COMMISSION (ORC). *Report of the royal commission on matters of health and safety arising from the use of asbestos in Ontario*. Ontario Ministry of the Attorney General, Toronto, Ontario, Canada 1984, Vol 3.

PETO J. Lung cancer mortality in relation to measured dust levels in an asbestos textile factory. *In* : *Biological effects of mineral fibers*. Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publication N° 30, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1980a, **2** : 829-836.

PETO J. The incidence of pleural mesothelioma in chrysotile asbestos textile workers. *In* : *Biological effects of mineral fibers*. Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publication N° 30, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1980b, 703.

PETO J, DOLL R, HERMON C, BINNS W, CLAYTON R, GOFFE T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg*. 1985, **29** : 305-355.

PETO J, SEIDMAN H, SELIKOFF IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers : implications for models of carcinogenesis and risk assessment. *Br J Cancer*. 1982, **45** : 124-135.

PIOLATTO G, NEGRI E, LA VECCHIA C, PIRA E, DECARLI A, PETO J. An update of cancer mortality among chrysotile asbestos mining in Balangero, northern Italy. *Br J Ind Med.* 1990, **47** : 810-814.

PUNTONI R, VERCELLI M MERLO F, VALERIO F, SANTI L. Mortality among shipyard workers in Genoa, Italy. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 353-377.

RAFFN E, LYNGE E, JUEL K, KORSGAARD B. Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark. *Br J Ind Med.* 1989, **46** : 90-96.

ROBINSON C, LEMEN R, WAGNER JK. Mortality patterns, 1940-75, among workers employed in an asbestos textile friction and packing products manufacturing facility. *In* : *Dusts and Disease : Proceedings of the conference on occupational exposures to fibrous and particulate dust and their extension into the environment*. Lemen R, Dement JM. (Eds). Pathotox Publishers, Forest Park, IL 1979, 131-143.

ROSSITER CE, COLES RM. HM Dockyard, Devonport : 1947 mortality study. *In* : *Biological effects of mineral fibres*. Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publications N° 30. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 1980, **2** : 713-721.

RUBINO GF, PIOLATTO G, NEWHOUSE ML, SCANSETTI G, ARESINI GA, MURRAY R. Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balangero mine, Northern Italy. *Br J Ind Med*. 1979, **36** : 187-194.

SANDEN Å, JARVHOLM B, LARSSON S, THIRINGER G. The risk of lung cancer and mesothelioma after cessation of asbestos exposure : A prospective cohort study of shipyard workers. *Eur Respir J.* 1992, **5 :** 281-285.

SARACCI R. Asbestos and lung cancer : an analysis of the epidemiological evidence on the asbestos-smoking interaction. *Int J Cancer.* 1977, **20** : 323-331.

SEIDMAN H. Short-term asbestos work exposure and long-term observation. *In* : *Docket of current rulemaking for revision of the asbestos (dust) standard*. US Department of labor, Occupational Safety and Health Administration, Washington, DC, 1984.

SEIDMAN H, SELIKOFF IJ, HAMMOND EC. Short term asbestos work exposure and long term observation. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 61-90.

SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, SEIDMAN H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Ann NY Acad Sci*. 1979, **330** : 91-116.

THOMAS HF, BENJAMIN IT, ELWOOD PC, SWEETNAM PM. Further follow-up study of workers from an asbestos cement factory. *Br J Ind Med.* 1982, **39** : 273-276.

VAINIO H, BOFFETTA P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scand Work Environ Health.* 1994, **20** : 235-242.

VALLERON AJ, BIGNON J, HUGHES JM, HESTERBERG TW, SCHNEIDER T, BURDETT GJ, BROCHARD P, HEMON D. Low dose exposure to natural and man made fibres and the risk of cancer : towards a collaborative European epidemiology. *Br J Ind Med.* 1992, **49** : 606-614.

WEILL H, HUGHES JM. Asbestos as a public health risk : disease and policy. *Ann Rev Public Health*. 1986, **7** : 171-192.

WEILL H, HUGHES JM, WAAGENSPACK C. Influence of dose and fiber type on respiratory malignancy risk in asbestos cement manufacturing. *Am Rev Respir Dis.* 1979, **120** : 345-354.

WEISS W, HUGHES JM. Mortality of a cohort exposed to chrysotile asbestos. *J Occup Med.* 1977, **19** : 737-740.

WIGNALL BK, FOX AJ. Mortality of female gas mask assemblers. *Br J Ind Med.* 2, **39** : 34-38.

10 POINTS D'INTERET PARTICULIER

1. Données épidémiologiques relatives à l'imputation causale d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante

1.1. Le contexte dans lequel s'inscrit la question de l'imputation causale d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante
1.2. Consommation de tabac et imputation causale d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante
1.3. Exposition professionnelle à l'amiante, cancer du poumon et fibrose pulmonaire

1.3.1. Etudes de cohortes
1.3.2. Etudes cas-témoins
1.3.3. Evaluation de l'ensemble des études

1.4. Conclusions

1.4.1. Imputation causale et signes de fibrose
1.4.2. Imputation causale et consommation de tabac

2. Les risques de mésothéliome et de cancer du poumon associés à l'exposition aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » et l'hypothèse « amphiboles »

2.1 L'hypothèse « amphiboles »
2.2. Les études de charge pulmonaire en fibres d'amiante
2.3. Exposition aux fibres de chrysotile et risque de cancer du poumon
2.4. Exposition aux fibres de chrysotile et risque de mésothéliome
2.5. Résumé et conclusions

Références bibliographiques

10 Points d'intérêt particulier

1. Données épidémiologiques relatives à l'imputation causale d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante

1.1. Le contexte dans lequel s'inscrit la question de l'imputation causale d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante

Les cancers du poumons observés chez des sujets préalablement exposés professionnellement à l'amiante peuvent faire l'objet de demandes d'indemnisation financière dans le cadre du système de « réparation » des maladies professionnelles.

En Grande-Bretagne, Wilkinson *et al*. (1995) estiment que sur les 35 000 nouveaux cas annuels de cancer du poumon 5,7 % sont, de nos jours, attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante, soit 2000 cas par an environ. Cette estimation est inférieure à la valeur de 7 % proposée en 1986 par McDonald *et al*. (1986), elle tient compte de la réduction de la fréquence et du niveau des expositions professionnelles rencontrées dans les pays industrialisés au cours des dernières années. En France, 21 617 décès par cancer du poumon ont été enregistrés par l'INSERM en 1990 (INSERM, 1993). Si le pourcentage de 5,7 % établi par Wilkinson *et al*. pour la Grande-Bretagne est transposable à notre pays, 1200 nouveaux cas de cancer du poumon seraient dus, chaque année, à une exposition professionnelle à l'amiante. Ce chiffre est très largement supérieur au nombre de cas qui font chaque année l'objet d'une compensation financière, ainsi, en 1993, en France 21 nouveaux cas de cancers broncho-pulmonaires primitifs ont été pris en charge dans le cadre du Tableau 30E des maladies professionnelles (Bastide, 1995).

Sur le plan scientifique, l'imputation d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante ne peut pas reposer sur des certitudes. En effet, le cancer du poumon est une pathologie multifactorielle dont l'incidence est importante même en l'absence de toute exposition professionnelle à l'amiante. Il serait donc très utile de disposer d'un critère permettant de trier, au sein de l'ensemble des cas de cancer du poumon observés dans les populations exposées professionnellement à l'amiante ceux qui seraient « certainement » attribuables à cette exposition. Il n'a cependant pas été possible, jusqu'à nos jours, d'identifier un tel critère.

Dans ce contexte, on doit donc se limiter à préciser quels sont les éléments d'information qui sont de nature à renforcer ou à réduire la plausibilité d'une relation de causalité entre un antécédent d'exposition professionnelle à l'amiante et l'observation d'un cas de cancer du poumon. De ce point de vue, trois éléments sont généralement évoqués et font l'objet de débats :

- la plausibilité de l'existence et de l'importance des antécédents d'exposition professionnelle à l'amiante du sujet considéré,

- la pertinence d'une prise en compte de sa consommation tabagique,

- la pertinence d'une prise en compte de l'existence d'une fibrose parenchymateuse associée au cancer du poumon chez ce sujet.

Le premier de ces trois éléments est essentiel. S'il pose le problème de la reconstitution de l'histoire professionnelle d'un sujet sur une période de temps pouvant couvrir plusieurs décennies, il peut par contre s'appuyer sur les données quantitatives reliant le niveau et la durée des exposition professionnelles à l'amiante et l'excès de risque de cancer du poumon (cf. chapitre 9).

Les deux éléments suivants ont fait l'objet de nombreuses controverses et nous les aborderons successivement.

1.2. Consommation de tabac et imputation causale d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante

Comme on l'a vu en détail au chapitre 9, les observations épidémiologiques concernant l'effet conjoint de l'exposition professionnelle à l'amiante et de la consommation de tabac sur le risque de cancer du poumon indiquent clairement que cet effet est multiplicatif. Une exposition professionnelle donnée à l'amiante multiplie le risque de cancer du poumon par un facteur (le risque relatif) qui est caractéristique de cette exposition et indépendant de la valeur du risque de cancer du poumon dans la population considérée.

Au niveau d'une population, le nombre de cas de cancer du poumon attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante est donc directement proportionnel au nombre de cas attendus dans cette population si elle n'avait pas été exposée à l'amiante (E) :

- si le nombre attendu en l'absence d'exposition à l'amiante (E) est bas, l'excès de cas attribuable à l'exposition à l'amiante représentera un certain pourcentage d'un nombre bas et sera donc bas,

- si le nombre attendu en l'absence d'exposition à l'amiante (E) est élevé, l'excès de cas attribuable à la même exposition à l'amiante représentera le même pourcentage d'un nombre élevé et sera donc élevé.

Ainsi, le nombre de cas de cancer du poumon attribuables à une même exposition à l'amiante est plus bas dans une population de non-fumeurs, plus élevé dans une population de fumeurs, et d'autant plus élevé qu'il s'agit d'une population ayant une consommation de tabac importante (consommation sur une longue période de temps et/ou consommation élevée).

Si on s'intéresse à un individu, la proportion des cas de cancer du poumon attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante donnée étant identique chez les non fumeurs, les petits, les moyens et les grands fumeurs, la plausibilité de l'existence d'une relation de causalité entre une exposition professionnelle à l'amiante et un cas de cancer du poumon est totalement indépendante de la consommation de tabac du sujet considéré. A titre d'exemple, si l'exposition en question est associée à un risque relatif de cancer du poumon égal à 1,5, c'est 1 cas sur 3 qui lui est imputable tant chez les non-fumeurs que chez les petits et les grands fumeurs ; la plausibilité d'une relation causale est, dans ce cas d'une chance contre trois.

Quand bien même on pense disposer d'une information de bonne qualité sur l'histoire de la consommation tabagique d'un sujet présentant un cancer du poumon et demandant une indemnisation, il n'est donc pas fondé sur le plan scientifique de prendre en compte la consommation de tabac de ce sujet pour évaluer la probabilité que son cancer ait pu être dû à son exposition à l'amiante.

1.3. Exposition professionnelle à l'amiante, cancer du poumon et fibrose pulmonaire

Comme on l'a vu plus haut (chapitre 9) c'est d'abord l'observation d'un risque plus élevé de cancer du poumon chez les sujets exposés professionnellement à l'amiante et présentant une asbestose qui a attiré l'attention sur les risques de cancer du poumon liés aux expositions à l'amiante. En 1955, Doll (1955) observait 11 cas de cancers du poumon dans la cohorte de l'amiante textile de Rochdale en Grande-Bretagne pour 0,8 cas attendus, soit un excès de 10,2 cas et les 11 cas étaient atteints d'asbestose. Treize ans plus tard, Knox *et al*. (1968) observaient dans la même cohorte 27 cas de cancer du poumon pour 10,8 attendus, soit un excès de 16,3 cas et 16 des 27 cas étaient atteints d'asbestose.

Le parallélisme des variations des risques d'asbestose et de cancer du poumon avec l'exposition cumulée à l'amiante conduit ainsi à s'interroger sur la nature du lien entre ces deux pathologies :

- s'agit-il de deux pathologies reliées à la même cause (l'exposition professionnelle à l'amiante) et indépendantes entre elles sur le plan de la pathogénèse mais qu'on retrouve associées simplement parce que les populations les plus exposées présentent un risque plus élevé de ces deux pathologies à la fois (hypothèse des deux liens parallèles) ?

- s'agit-il au contraire de deux pathologies impliquées dans le même processus pathogène et doit-on penser que la totalité des cas supplémentaires de cancer du poumon observés dans une population exposée professionnellement à l'amiante doit nécessairement présenter une fibrose parenchymateuse (hypothèse du lien individuel nécessaire) ?

Dans le cadre de la première de ces deux hypothèses (hypothèse des deux liens parallèles), la présence de signes de fibrose chez un sujet atteint de cancer du poumon et exposé professionnellement à l'amiante ne peut être considérée que comme l'un des éléments renforcent la plausibilité de l'importance de son exposition antérieure à l'amiante. Dans le cadre de la seconde de ces deux hypothèses (hypothèse du lien individuel nécessaire), l'absence de signe de fibrose chez le même sujet peut être considérée comme un élément réduisant très sensiblement la plausibilité d'un lien causal entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer du poumon.

Les études de séries d'autopsies ou de demandes de compensation ne sont pas utilisables pour départager ces deux hypothèses : le mode de sélection des échantillons sur lesquels elles portent conduit en effet à une sur-représentation artificielle des cas présentant à la fois une asbestose et un cancer du poumon.

Pour évaluer les mérites respectifs des deux hypothèses évoquées ci-dessus deux approches sont envisageables :

(i) à partir de cohortes exposées professionnellement à l'amiante et pour lesquelles on dispose d'examens radiologiques effectués avec un recul suffisant par rapport au début des expositions, on peut comparer les risques de cancer du poumon observés chez les sujets présentant des signes de fibrose lors de cet examen et chez ceux qui n'en présentent pas,

(ii) à partir d'études cas-témoins réalisées en population générale ou au sein de cohortes exposées professionnellement, on peut comparer les liens entre cancer du poumon et

expositions professionnelles à l'amiante observés chez les sujets présentant à la fois un cancer du poumon et des signes de fibrose et chez les sujets qui présentent un cancer du poumon sans signes de fibrose.

1.3.1. Etudes de cohortes

Comme l'ont souligné plusieurs auteurs (Weiss, 1993 ; Hughes *et al*.,1991 ; Edelman, 1990), dans une cohorte exposée professionnellement à l'amiante, les sujets présentant des signes de fibrose à un moment donné ont accumulé une exposition plus importante que ceux qui ne présentent pas de tels signes. Si on veut évaluer l'effet propre de la présence d'un signe radiologique de fibrose sur le risque ultérieur de cancer du poumon il est donc nécessaire de comparer des groupes comparables sur le plan des exposition cumulées à l'amiante. Par ailleurs, il est également nécessaire d'étudier des sujets avec un recul suffisant depuis le début de l'exposition à l'amiante pour que la prévalence des signes de fibrose soit suffisante.

Pour tenir compte de ces deux nécessités, Weiss (1993) propose de ne s'intéresser qu'aux études réalisées au sein de cohortes exposées professionnellement à l'amiante et chez des sujets présentant à un moment donné de leur histoire professionnelle un examen radiologique sans signes radiologiques de fibrose mais avec des plaques pleurales. Il recense 6 études de ce type. Les nombres de cancers du poumon observés dans ces études ne sont pas significativement supérieurs aux nombres attendus dans 4 d'entre elles, ils le sont dans les deux autres.

Ces observations n'apportent pas d'information décisive en faveur de l'une ou de l'autre des deux hypothèses :

(i) Du point de vue de la puissance statistique, quand on étudie une sous-cohorte au sein d'une cohorte plus large on doit s'attendre à ce que la significativité des associations soit réduite. Pour illustrer ce point, on peut citer de Klerk *et al*. (1993) qui ont sélectionné un échantillon aléatoire de 1106 sujets dans une cohorte 6 fois plus grande de mineurs de crocidolite australiens et ont eu le désagrément de ne plus observer de lien statistiquement significatif entre l'exposition à l'amiante et le cancer du poumon dans leur échantillon alors que ce lien était du même ordre de grandeur (SMR = 1,4) mais significatif dans la cohorte totale (de Klerk *et al*., 1989).

Si on réunit les observations faites sur les 6 cohortes recensées par Weiss, on observe d'ailleurs un total de 83 cas de cancer du poumon pour 53,9 cas attendus soit un excès statistiquement significatif associé à un SMR de 1,5 1,2 ; 1,9.

(ii) Aucune indication n'est d'ailleurs donnée sur l'accroissement du risque de cancer du poumon dans les 6 cohortes au sein desquelles ont été sélectionnés les sujets sans signes radiologiques de fibrose et avec plaques pleurales. Cet accroissement doit être important et significatif pour qu'une absence de lien significatif dans une sous-cohorte beaucoup plus restreinte soit considérée comme une évidence forte d'absence d'excès de cancer du poumon en l'absence de signe radiologique de fibrose.

(iii) Aucune indication n'est enfin donnée sur le niveau de l'accroissement des risques de cancer du poumon chez les sujets des 6 cohortes qui présentaient des signes radiologiques de fibrose parenchymateuse. Ce niveau devrait être particulièrement élevé si tout l'excès de

risque de cancer du poumon dans les cohortes complètes se retrouvait dans ce seul sous-groupe.

Depuis la revue de Weiss, Hillerdal (1994) et Hughes *et al*. (1991) ont apporté des informations complémentaires sur la question qu'il posait :

- Hillerdal rapporte les résultats d'une étude de cohorte réalisée chez 1596 Suédois porteurs de plaques pleurales, chez lesquels une exposition professionnelle à l'amiante a été trouvée par interrogatoire pour 88,7 % des sujets :

- dans l'ensemble de cette cohorte on observe 50 cas de cancer du poumon pour 32,1 attendus SMR = 1,6 1,2 ; 2,1,

- chez les sujets de cette cohorte indemnes de fibrose parenchymateuse radiologique, on observe 41 cas pour 28,2 attendus SMR = 1,5 1,1 ; 2,0.

- Hughes rapporte les résultats d'une étude de cohorte réalisée chez 646 ouvriers de l'amiante ciment en Louisiane :

- dans l'ensemble de la cohorte on observe 25 cas de cancer du poumon pour 15,4 attendus SMR = 1,6 1,0 ; 2,4,

- chez les 62 sujets avec plaques pleurales et sans petites opacités, on observe 2 cas pour 1,5 attendus.

Dans les 8 études de cohortes répondant aux critères définis par Weiss, on observe ainsi 126 cas de cancers du poumon pour 83,6 cas attendus SMR = 1,5 1,2 ; 1,9, soit un excès statistiquement significatif et quantitativement important par rapport aux cohortes d'origine (cf. chapitre 9, tableau 2). De l'ensemble de ces études, on doit donc conclure qu'en l'absence de signe radiologique de fibrose et en présence de plaques pleurales, un excès de cancer du poumon reste nettement observable dans les populations exposées professionnellement à l'amiante.

Cette conclusion est d'autant plus justifiée que de nombreuses études (Edelman, 1990) ont montré que la consommation de tabac était plus élevée chez les sujets exposés à l'amiante présentant des signes de fibrose et moins élevée chez ceux qui n'en présentaient pas.

Il reste que l'inclusion des seuls sujets présentant des plaques pleurales pour garantir une comparabilité de l'exposition cumulée à l'amiante de sujets présentant ou ne présentant pas de signes de fibrose est une méthode indirecte et très incertaine. Par ailleurs, la présence de plaques pleurales est associée à une consommation plus importante de tabac ce qui renforce encore l'absence de comparabilité entre les sujets étudiés et leurs cohortes d'origine (Edelman, 1988).

A notre connaissance, la seule étude publiée qui ait pris en compte simultanément l'exposition cumulée à l'amiante et la consommation de tabac est celle de Hughes *et al*. (1991) évoquée plus haut et dont les résultats sont les suivants :

- chez les 420 sujets à radiographie normale : SMR = 10 / 9,5 = 1,1 0,5 ; 1,9,

- chez les 62 sujets avec plaques pleurales seulement : SMR = 2 / 1,5 = 1,3 0,2 ; 4,7,

- chez les 83 sujets avec des petites opacités 0/1 : SMR = 4 / 2,3 = 1,7 0,5 ; 4,5,

- chez les 77 sujets avec petites opacités ≥ 1/0 : SMR = 9 / 2,1 = 4,3 2,0 ; 8,2.

Le risque relatif de cancer du poumon est égal à 4,3 et significativement supérieur à 1,0 chez les sujets avec signes radiologiques de fibrose et pratiquement égal à 1,0 chez les sujets à radiographie normale. En utilisant le modèle de Cox, les auteurs ont ajusté la comparaison de ces deux SMR sur l'âge, la consommation cumulée de tabac et l'exposition cumulée à l'amiante. Avec cet ajustement, le risque relatif de cancer du poumon en fonction des petites opacités ≥ 1/0 passe de 4,3 à 2,9 et reste significativement supérieur à 1.

Cette étude est réalisée avec une méthodologie rigoureuse : au moins 20 ans d'exposition au moment de l'examen radiologique, deux lecteurs indépendants, recueil et prise en compte d'informations de bonne qualité sur la consommation de tabac et l'exposition cumulée à l'amiante. Elle donne des résultats qui vont dans le sens d'un lien individuel nécessaire entre présence de signes radiologiques de fibrose et accroissement du risque de cancer du poumon. Elle est cependant sérieusement limitée par sa taille puisqu'elle repose entièrement sur la comparaison du rapport 10 / 9,5 = 1,0 au rapport 9 / 2,1 = 4,3. Par ailleurs, il s'agit de la seule étude ayant apporté ce type d'observations.

La présence de signes radiologiques de fibrose est considérée comme spécifique mais d'une sensibilité limitée pour diagnostiquer une fibrose parenchymateuse. Par ailleurs l'absence de fibrose à un moment donné ne prouve pas qu'une fibrose n'apparaîtra pas ultérieurement. Pour ces deux raisons les populations de sujets exposés professionnellement à l'amiante et ne présentant pas à un moment donné de signes radiologiques de fibrose parenchymateuse ne devraient en fait pas présenter une absence totale d'excès de cancer du poumon même si tout cancer du poumon attribuable à l'exposition à l'amiante devait nécessairement présenter une fibrose.

Sous l'hypothèse d'un lien individuel nécessaire entre fibrose et cancer du poumon, ce que l'on doit s'attendre à observer dans une cohorte de sujets exposés professionnellement à l'amiante c'est donc un excès de cancer du poumon :

- net et statistiquement significatif sur l'ensemble de la cohorte,

- plus fort chez les sujets présentant des signes de fibrose que dans l'ensemble de la cohorte, même après ajustement sur la consommation de tabac et l'exposition à l'amiante,

- plus faible chez les sujets ne présentant pas de tels signes que dans l'ensemble de la cohorte, même après ajustement sur la consommation de tabac et l'exposition à l'amiante.

Dans ce contexte, le caractère absolu du lien entre signes radiologiques de fibrose parenchymateuse et accroissement du risque de cancer du poumon dans les populations exposées professionnellement à l'amiante est beaucoup plus difficile à mettre en évidence. On doit donc conclure des études de cohorte disponibles qu'elles n'apportent pas d'éléments objectivant l'existence de ce lien nécessaire mais qu'elles n'excluent pas non plus que ce lien puisse exister.

1.3.2. Etudes cas-témoins

A notre connaissance, il n'existe à ce jour qu'une seule étude cas-témoins sur le cancer du poumon qui se soit intéressé simultanément aux antécédents d'expositions professionnelles à l'amiante et à la présence de signes de fibrose au moment du diagnostic de cancer du poumon. Réalisée en Grande-Bretagne par Wilkinson *et al*. (1995), il s'agit d'une étude à recrutement hospitalier portant sur 271 cas de cancer du poumon et 678 témoins (dont 279 présentent une maladie respiratoire non cancéreuse et 399 une maladie cardio-vasculaire).

Une histoire professionnelle détaillée a été recueillie pour chaque sujet et les expositions professionnelles à l'amiante ont été évaluées par un groupe d'experts en hygiène industrielle. Cette méthode d'évaluation a été validée en montrant qu'elle fournissait une appréciation des expositions nettement liée au mésothéliome dans le même type de population et pour le même type d'enquête.

Un examen radiologique a été réalisé chez les cas et chez les témoins. Pour que les radiographies des cas et des témoins soient lues de façon comparable, le champ de la radiographie du cas permettant de porter le diagnostic de cancer du poumon a été masqué tant chez le cas que chez ses deux témoins. Les radiographies ont été lues indépendamment par 3 médecins expérimentés, les petites opacités 1/0 et plus ont été considérées comme une évidence radiologique de fibrose.

Dans cette étude, l'exposition professionnelle à l'amiante reste clairement associée au risque de cancer du poumon même en l'absence de signes radiologiques de fibrose :

- 93 cas sur 271 (34,3 %) ont occupé un emploi comportant une exposition certaine ou probable à l'amiante contre 176/678 témoins (25,8 %) : OR = 1,5 1,1 ; 2,0,

- Dans le sous groupe des 211 sujets avec un score de 1/0 ou plus, on observe également une association significative avec l'exposition certaine ou probable à l'amiante : OR = 2,0 1,0 ; 4,1.

- C'est également le cas dans le sous groupe des 738 sujets avec un score de 0/1 ou moins OR = 1,6 1,0 ; 2,4.

1.3.3. Evaluation de l'ensemble des études

Au total les observations disponibles ne permettent pas d'affirmer que la présence de signes radiologiques de fibrose parenchymateuse est une condition nécessaire à la survenue d'un cancer du poumon dû à une exposition professionnelle à l'amiante. Tout au contraire, les études qui permettent de comparer les risques relatifs de cancer du poumon chez des sujets de la même population présentant et ne présentant pas de signes radiologiques de fibrose montrent que ces risques relatifs ont des valeurs similaires.

La question qui reste alors posée est de savoir si l'exploitation prospective ou rétrospective de meilleurs moyens diagnostiques de la fibrose permettrait de modifier les évidences actuellement disponibles. Aucune étude ne permet aujourd'hui de répondre à cette question.

Dans l'état actuel des connaissances, la seule information que peut apporter la présence d'un signe de fibrose chez un sujet exposé professionnellement à l'amiante et atteint par un cancer

du poumon est d'accroître la plausibilité d'une exposition plus importante à l'amiante. En l'absence de toute étude sérieuse de la sensibilité des signes de fibrose comme indicateurs d'une exposition cumulée à l'amiante, on sur-interpréterait largement les évidences disponibles en affirmant que l'absence d'un signe de fibrose réduirait largement la plausibilité qu'une exposition professionnelle à l'amiante soit responsable de la survenue d'un cancer du poumon.

1.4. Conclusions

L'imputation d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante ne peut reposer sur des certitudes car cette pathologie a une étiologie multifactorielle et qu'il n'existe pas, aujourd'hui, de critère permettant d'isoler de façon certaine les cas de cancer du poumon dus aux expositions professionnelles à l'amiante.

Les éléments déterminants dans l'évaluation de la plausibilité d'une relation causale entre une exposition professionnelle à l'amiante et un cancer du poumon sont l'existence même d'une telle exposition, sa durée et son niveau vraisemblables.

1.4.1. Imputation causale et signes de fibrose

Si l'existence d'un signe de fibrose pulmonaire est un élément qui accroît la plausibilité d'une exposition plus importante à l'amiante chez un sujet ayant été exposé professionnellement (dans une mesure qui reste entièrement à déterminer), l'absence d'un tel signe ne peut pas être considérée comme un élément qui réduit sensiblement la plausibilité d'une association causale :

- les évidences épidémiologiques disponibles montrent que l'association entre l'exposition à l'amiante et le risque de cancer du poumon reste observée et quantitativement significative chez les sujets sans signe radiologique de fibrose,

- la sensibilité de la présence d'une fibrose comme indicateur d'une exposition professionnelle à l'amiante n'a pas été évaluée.

1.4.2. Imputation causale et consommation de tabac

L'exposition à l'amiante et la consommation de tabac ont un effet conjoint multiplicatif sur la valeur du risque relatif de cancer du poumon. A titre d'exemple, si une exposition à l'amiante multiplie par 1,5 le risque de cancer du poumon et si une consommation de tabac multiplie par 5 du risque de cancer du poumon, une population présentant à la fois cette exposition à l'amiante et cette consommation de tabac a un risque de cancer du poumon multiplié par 1,5 x 5 = 7,5 par rapport à la même population qui ne fumerait pas et ne serait pas exposée à l'amiante.

Par conséquent :

- le nombre (nombre « absolu ») de cas de cancers du poumon attribuables à une même exposition à l'amiante est plus important dans une population de fumeurs que dans une population de non fumeurs. Dans l'exemple choisi, si on considère une population hypothétique où l'on attendrait 10 cas de cancer du poumon en l'absence d'exposition à l'amiante et de consommation de tabac, l'exposition à l'amiante est responsable de la survenue

de 15 - 10 = 5 cas supplémentaires de cancers du poumon si la population ne fume pas, elle est responsable de 75 - 50 = 25 cas supplémentaires si la population fume.

- le pourcentage (nombre « relatif ») de cas de cancer du poumon attribuables à une même exposition à l'amiante est indépendant de la consommation de tabac. Ainsi, dans l'exemple choisi, cette augmentation a la même valeur relative (+ 50 %) chez les non fumeurs et chez les fumeurs. Dans cet exemple, 5 cas sur 15 = 33 % sont attribuables à l'exposition à l'amiante chez les non-fumeurs et 25 cas sur 75 = 33 % sont attribuables à l'exposition à l'amiante chez les fumeurs. Si on considère une personne de cette population atteinte de cancer du poumon, la plausibilité d'une relation de causalité avec l'exposition à l'amiante est donc de 33 % tant chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. D'une façon tout à fait générale, la plausibilité d'une association causale avec une exposition professionnelle à l'amiante chez un sujet présentant un cancer du poumon est totalement indépendante de la consommation de tabac de la personne considérée et dépend uniquement de la plausibilité des antécédents d'exposition à l'amiante de leurs intensités et de leurs durées.

2. Les risques de mésothéliome et de cancer du poumon associés à l'exposition aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » et l'hypothèse « amphiboles »

2.1. L'hypothèse « amphiboles »

De nos jours, le chrysotile est le principal type de fibre d'amiante qui est produit et utilisé dans le monde. La présence de faibles concentrations (moins de 1 %) de trémolite dans les fibres d'appellation commerciale « chrysotile » a conduit Mossman *et al*. (1990) à formuler l'hypothèse « amphiboles ». Selon cette hypothèse, les risques de mésothéliome observés dans les populations exposées au chrysotile pourraient être expliqués par la contamination par la trémolite et les risques de cancer du poumon associés à l'exposition aux fibres de chrysotile pourraient être inférieurs aux risques encourus du fait d'expositions aux amphiboles.

2.2. Les études de charge pulmonaire en fibres d'amiante

L'hypothèse « amphiboles » s'appuie en tout premier lieu sur les études de charge pulmonaire en fibre d'amiante réalisées chez l'homme.

Plusieurs études de cas réalisées chez des sujets ayant travaillé dans des industries produisant ou utilisant du chrysotile ont d'abord révélé que leur charge pulmonaire en fibre d'amiante comportait, de façon tout à fait inattendue, une proportion particulièrement élevée d'amphiboles (Addison *et al*., 1990). Dans l'une des premières études de ce type, Pooley (1976) avait observé des quantités plus importantes de fibres d'amphiboles que de chrysotile chez 7 sujets parmi 22 sujets asbestosiques qui avaient travaillé dans les mines et moulins de chrysotile du Québec. Rowlands *et al*. (1982) avaient également observé des concentrations pulmonaires pratiquement égales de fibres de trémolite et de chrysotile chez 47 ouvriers des mines et moulins de chrysotile du Québec. De façon analogue, dans les études en population générale, le pourcentage de fibres de chrysotile que l'on a trouvé dans des échantillons pulmonaires s'est avéré étonnamment bas compte tenu du fait que ce type de fibre constitue, de très loin, la principale source d'exposition à l'amiante dans la population générale (Churg *et al*., 1980).

La plupart des études cas-témoins portant sur la relation entre la charge pulmonaire en fibres d'amiante et le risque de mésothéliome ont mis en évidence une association franche avec la charge pulmonaire en amphiboles alors qu'elles n'ont pas permis d'observer d'association avec la charge pulmonaire en fibres de chrysotile (Jones *et al.*, 1980 ; Wagner *et al.*, 1982a ; McDonald *et al.*, 1982 ; Gaudichet *et al.*, 1988 ; Wagner *et al.*, 1982b). McDonald *et al.* (1989) ont cependant montré qu'il existait une relation statistiquement significative entre la concentration pulmonaire en fibres de chrysotile longues (≥ 8 mm) et le risque de mésothéliome mais que cette association n'était plus statistiquement significative après ajustement sur la charge pulmonaire en autres types de fibres. Rogers *et al.* (1991) ont observé une association statistiquement significative entre le mésothéliome et la charge pulmonaire en fibres de chrysotile courtes (< 10 mm) en prenant en compte les autres types de fibres. Ils ont également observé une association statistiquement significative entre la concentration pulmonaire en fibres et le mésothéliome chez des sujets dont les tissus échantillonnés présentaient exclusivement des fibres de chrysotile.

Pour pouvoir tirer de l'ensemble de ces observations la moindre information sur le degré d'accroissement du risque de mésothéliome en fonction des expositions environnementales aux fibres de chrysotile, il faudrait cependant que la charge pulmonaire en fibres puisse être considérée comme un marqueur valide de l'exposition à l'amiante cumulée sur les très longues périodes de temps impliquées par l'expression des risques de cancer du poumon (20 ans au moins) ou de mésothéliome (30 ans au moins). Tel n'est pas le cas :

- Les études expérimentales ont montré que les fibres de chrysotile sont éliminées beaucoup plus rapidement des poumons que les fibres d'amphiboles (Wagner *et al.*, 1974 ; Middleton *et al.*, 1975 ; Churg *et al.*, 1993). Si l'on ne connaît pas la demi-vie des fibres de chrysotile dans les poumons chez l'homme, on sait par exemple que celle-ci est égale à 90 jours chez le babouin (Rendall, 1988). Il est donc hautement improbable que les fibres de chrysotile présentes dans les poumons au moment où est porté un diagnostic de mésothéliome chez l'homme puissent constituer un marqueur valide de l'exposition au chrysotile cumulée sur plusieurs dizaines d'années. On ne peut d'ailleurs pas interpréter autrement la relative rareté des fibres de chrysotile dans les poumons de sujets atteint de mésothéliome et ayant manifestement travaillé pendant de nombreuses années dans des professions exposées aux seules fibres d'appellation commerciale « chrysotile ».

- L'existence de corrélations extrêmement fortes entre les concentrations pulmonaires en chrysotile et en amphiboles observées dans les mêmes échantillons pulmonaires limite par ailleurs très sérieusement la possibilité d'évaluer l'association propre de chacun de ces types de fibres avec le mésothéliome (McDonald *et al.*, 1989 ; Rogers *et al.*, 1991 ; Churg, 1983). Churg a par exemple observé qu'il existait une corrélation élevée (+ 0,88) et statistiquement significative entre les nombres de fibres de crocidolite et de chrysotile observés dans les poumons de patients asbestosiques (Churg, 1983). Rowlands *et al.* ont par ailleurs observé une corrélation plus importante entre l'exposition environnementale cumulée à l'amiante et la charge pulmonaire en trémolite qu'entre cette même exposition cumulée et la charge en fibres de chrysotile dans leur étude des mines et moulins de chrysotile du Québec (Rowlands *et al.*, 1982). Comme le soulignent plusieurs auteurs (Churg *et al.*, 1993 ; Nicholson, 1991), la charge pulmonaire en trémolite doit donc être considérée comme un meilleur indicateur de l'exposition cumulée au chrysotile que la charge en chrysotile elle-même dans les populations exposées principalement ou exclusivement au chrysotile. Dans ces conditions, il est particulièrement hasardeux d'ajuster l'association entre charge pulmonaire en fibres de chrysotile et mésothéliome sur la charge pulmonaire en trémolite dans la perspective d'une

meilleure connaissance du rôle propre de l'exposition environnementale au chrysotile dans le risque de mésothéliome.

- Un certain nombre d'études ont enfin montré que les fibres courtes de chrysotile prédominent dans les échantillons prélevés au niveau de la plèvre, des plaques pleurales ou des tissus pleuraux fibrosiques même quand ce sont les amphiboles qui prédominent au niveau des tissus pulmonaires des mêmes sujets (Sébastien *et al*., 1980 ; Le Bouffant *et al*., 1973 ; Dodson *et al*., 1990 ; Kohyama *et al*., 1991).

Au total, la très notable différence de vitesse d'élimination pulmonaire des fibres de chrysotile et d'amphibole, la corrélation importante qui existe entre les charges pulmonaires de ces deux types de fibres et l'existence d'éléments suggérant une migration non négligeable des fibres de chrysotile vers des sites pleuraux montrent simplement, comme le souligne McDonald (1993), que les études de charge pulmonaire en fibre ne sont finalement d'aucun secours pour déterminer les risques de mésothéliome qui sont associés aux expositions environnementales au chrysotile ou pour évaluer la cancérogénicité relative des fibres de chrysotile et d'amphibole dans les risques de mésothéliome ou de cancer du poumon.

2.3. Exposition aux fibres de chrysotile et risque de cancer du poumon

On a vu au chapitre 9 (cf. tableau 1) que le rapport de 1991 du Health Effect Institute - Asbestos Research recensait 16 études de cohortes professionnelles exposées aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » (« principalement » ou « exclusivement »). Au total, 827 décès par cancer du poumon ont été observés dans ces cohortes pour 596,6 attendus, soit un excès global important et statistiquement significatif (SMR = 1,4 1,3 ; 1,5).

Dans une discussion plus récente de l'hypothèse « amphiboles », Stayner *et al*. (1996) recensent 12 études de cohortes qui peuvent être classées dans cette catégorie et nous avons reproduit dans le tableau 1 le résumé établi par ces auteurs des observations les plus récentes faites dans ces cohortes. Il s'agit d'études réalisées dans des populations travaillant dans des mines et moulins de chrysotile ou dans des manufactures de divers types de produits contenant du chrysotile (ciment, textile, produits de friction,...). Le nombre total de décès par cancer du poumon observé dans ces 12 cohortes s'élève à 922 pour 618,9 attendus soit un excès important et significatif (SMR = 1,5 1,4 ; 1,6). Dans toutes ces études, la consommation de tabac a été prise en compte de façon indirecte en utilisant comme référence les taux de mortalité par cancer du poumon de populations considérées comme comparables du point de vue de la consommation de tabac. Dans les 4 études où la consommation de tabac a également été recueillie au niveau individuel, la prise en compte individuelle de la consommation de tabac n'a pas modifié, ni qualitativement ni quantitativement, ces observations (Cheng *et al*., 1992 ; Huilan *et al*., 1993 ; McDonald *et al*., 1980 ; McDonald *et al*., 1993 ; Dement *et al*., 1983a et 1983b).

Tableau 1 : Résumé des études de cohortes professionnelles portant sur des populations exposées « exclusivement » ou « principalement » à des fibres d'appellation commerciale « chrysotile » (d'après Stayner et al., 1996).

Étude	Secteur industriel	Cancers du poumon		Mésothéliomes	
		Observés	Attendus	Observés	% de la mortalité
Acheson *et al.* (1982)	Fabrique de masques à gaz	6	4,8	1	0,6
Cheng *et al.* (1992)	Textile, produits de friction, amiante ciment	21*	6,7	0	0
Dement *et al.* (1994)	Textile	126*	64,0	2	0,2
Finkelstein (1989)	Automobile	6	3,7	1	1,0
Finkelstein (1989)	Automobile	11	7,9	1-2	1,0-1,9
Hughes *et al.* (1987)	Manufacture d'amiante ciment	70	53,2	1	(a)
Huilan *et al.* (1993)	8 manufactures utilisant de l'amiante	65*	15,6	2	0,4
McDonald *et al.* (1984)	Produits de friction	73*	49,1	0	0
McDonald *et al.* (1980 ; 1993)	Mines et moulins	518*	389,7	28	0,4
Piolatto *et al.* (1990)	Mines	22	19,9	2	0,5
Shiqu *et al.* (1990)	Mines	6	(a)	3	4,5
Weiss (1977)	Pâte à papier	4	4,3	0	0
Ensemble		922*	618,9	41,0	0,3

(a) Valeurs ne figurant pas dans l'article source, (*) Écart observé - attendu significatif ($p < 0,05$)

L'hypothèse selon laquelle l'excès de mortalité par cancer du poumon des cohortes exposées au chrysotile pourrait être attribuable à la trémolite contenue dans les fibres d'appellation commerciale « chrysotile » est sérieusement remise en cause par la comparaison des mortalités par cancer du poumon observées dans les populations présentant des expositions relativement pures au chrysotile et dans celles qui présentent des expositions mixtes (amphiboles et chrysotile). Le coefficient d'accroissement du risque relatif de mortalité par cancer du poumon par unité supplémentaire d'exposition cumulée à l'amiante (Kp) varie en effet beaucoup plus sensiblement en fonction du type d'opération industrielle impliquant les fibres d'amiante qu'en fonction de l'origine géologique de celles-ci (cf. chapitre 9, §1). La discussion la plus récente de cette observation a été faite par Stayner *et al*. (1996) et nous en avons présenté l'essentiel dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Accroissement du risque relatif de mortalité par cancer du poumon par unité supplémentaire (f/ml) d'exposition cumulée à l'amiante (coefficient de risque Kp) en fonction des secteurs industriels et des types géologiques de fibres (d'après Stayner et al., 1996).

Étude	Secteur industriel	Type géologique de fibres	Coefficient de risque Kp (en %)
Dement *et al.* (1994)	Textile	Chrysotile	+ 3,1
McDonald *et al.* (1982)	Principalement textile	Chrysotile, amosite, crocidolite	+ 1,7
Peto et *al.* (1985)	Textile	Chrysotile, crocidolite	+ 1,5
McDonald *et al.* (1986)	Mines	Trémolite	+ 1,3
de Klerk *et al.* (1989)	Mines et moulins	Crocidolite	+ 1,0
McDonald *et al.* (1993)	Mines et moulins	Chrysotile	+ 0,06
Henderson *et al.* (1979)	Produits en amiante	Chrysotile, amosite, crocidolite	+ 0,2
Hughes *et al.* (1987)	Produits en amiante ciment	(1) Chrysotile	
(2) Chrysotile et crocidolite	(1) + 0,71		
(2) + 0,76			
Berry *et al.* (1983)	Produits de friction	Chrysotile	+ 0,058
McDonald *et al.* (1984)	Produits de friction	Chrysotile	+ 0,053

Les coefficients de risque les plus élevés sont observés dans les populations produisant de l'amiante textile ; lorsque les fibres utilisées dans ce secteur sont constituées à la fois de chrysotile, d'amosite et de crocidolite, on n'observe pas de risque plus élevés que lorsqu'il s'agit de fibres d'appellation « chrysotile » exclusivement.

Les coefficients de risque les moins élevés sont observés dans les manufactures d'amiante ciment et de produits de friction. Ici encore, les coefficients de risque observés pour des expositions au chrysotile seul et pour des expositions mixtes (chrysotile mélangé à des fibres d'amosite ou de crocidolite) sont très similaires.

Une étude seulement donne un coefficient de risque particulièrement bas pour une population exposée au chrysotile, celle des mines et moulins du Québec (McDonald *et al*., 1993), alors que les mines de trémolite (McDonald *et al*., 1986) et les mines et moulins de crocidolite (de Klerk *et al*., 1989) donnent des coefficients de risque plus élevés mais similaires à ceux que l'on peut observer dans les populations d'ouvriers de l'amiante textile exposés au chrysotile.

Sébastien *et al*. (1989) ont avancé l'hypothèse selon laquelle la forte mortalité par cancer du poumon observée chez les ouvriers de l'amiante textile de Caroline du Sud exposés au chrysotile (Dement *et al*., 1994) pourrait n'être que le reflet de l'action cancérogène des huiles minérales utilisées dans ce secteur industriel. Dement *et al*. (1994 ; 1991) ont cependant montré, par la suite, que la mortalité par cancer du poumon n'était pas associée à ce type d'exposition dans cette même cohorte et que la prise en compte de l'exposition aux huiles minérales ne modifiait, ni qualitativement, ni quantitativement, l'association entre exposition aux fibres de chrysotile et mortalité par cancer du poumon. Plusieurs études ont d'ailleurs établi par la suite que l'exposition professionnelle aux huiles minérales ne pouvait pas être considérée, d'une façon générale, comme un facteur de risque de cancer du poumon (Tolbert *et al*., 1992).

Au total, ce sont les caractéristiques morphologiques qui semblent bien jouer un rôle essentiel dans le degré de la cancérogénicité pulmonaire des fibres d'amiante et aucun argument solide

ne permet de penser que les fibres de chrysotile seraient moins cancérogènes pour le poumon que les fibres d'amphiboles.

2.4. Exposition aux fibres de chrysotile et risque de mésothéliome

Au sein des 12 cohortes exposées au chrysotile rassemblées par Stayner *et al*. (1996), un total de 41 cas de mésothéliomes ont été observés. Les auteurs rappellent qu'il n'a pas été possible de calculer un nombre « attendu » correspondant à ce nombre observé (cf. chapitre 9, §2). Ils soulignent cependant que les 41 cas de mésothéliomes observés constituent 0,3 % de la mortalité observée dans ces 12 cohortes alors que la part de la même cause de décès dans la mortalité générale était égale à 0,02 %, c'est-à-dire 15 fois moins importante, aux Etats-Unis, en 1988 (c'est-à-dire 20 à 30 ans après que la part des mésothéliomes dans la mortalité générale ait commencé à croître très sensiblement dans les pays industrialisés du fait, précisément, des expositions professionnelles à l'amiante).

Il n'existe ainsi pas le moindre doute sur l'existence d'un excès substantiel de mortalité par mésothéliome dans les cohortes exposées aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile ». La réalité de l'exposition des populations humaines aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » est bien d'avoir été mises en contact avec des mélanges de fibres contenant principalement des fibres de chrysotile mais aussi une fraction limitée, mais le plus souvent non nulle, de fibres de trémolite. Sur le plan de la connaissance des risques de cancer associés à l'exposition des populations humaines aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile », on doit donc considérer que l'appréciation des parts respectives des fibres de chrysotile et de leur contamination par la trémolite dans les risques observés ne présente pas d'intérêt particulier.

La question, d'un intérêt essentiellement académique, qui pourrait cependant rester posée consisterait à se demander si le risque de mésothéliome associé à l'exposition aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » ne serait pas imputable à la seule fraction « trémolite » de ces fibres. Divers éléments convergents conduisent à penser que tel n'est pas le cas :

- Deux cas de mésothéliome ont été observés dans les mines et moulins de chrysotile du Zimbabwe où l'on considère que le minerai de chrysotile ne contient pas de trémolite (Cullen *et al*., 1991).

- Begin *et al*. (1990) ont montré que l'incidence des mésothéliomes était identique dans les mines et moulins de chrysotile des villes de Thetford et d'Asbestos au Québec alors même que la teneur en trémolite du minerai de Thetford est 7,5 fois plus élevée que celle du minerais d'Asbestos. L'analyse la plus récente publiée par McDonald sur cette comparaison ne montre d'ailleurs aucune différence entre les relations dose x risque de mésothéliome observées à Thetford et à Asbestos (McDonald *et al*., 1993).

- Sébastien *et al*. ont estimé que la proportion de trémolite dans les fibres de chrysotile des mines de Thetford au Québec était environ 2,5 fois plus élevée que dans les fibres utilisées dans la fabrique d'amiante textile de Charleston en Caroline du Sud (Sébastien *et al*., 1989). Pourtant les pourcentages de décès par mésothéliome parmi l'ensemble des décès de ces deux populations sont très proches quand on les compare avec des reculs équivalents :

- lorsque 42 % des ouvriers de la fabrique d'amiante textile de Caroline du Sud étaient décédés (Dement *et al.*, 1994), les mésothéliomes constituaient 0,2 % des décès,

- ils constituaient également 0,2 % des décès des sujets de la cohorte des mineurs de chrysotile de Thetford lorsque 41 % d'entre eux étaient décédés, c'est à dire une quinzaine d'années auparavant (McDonald *et al.*, 1980) ; cette proportion n'a, en effet, atteint la valeur plus élevée de 0,4 % que lorsque 72 % de cette cohorte, plus ancienne que celles des ouvriers de Caroline du Sud, s'était éteinte (McDonald *et al.*, 1993).

2.5. Résumé et conclusions

Aujourd'hui, les trois éléments sur lesquels s'appuie l'hypothèse « amphibole » sont clairement infirmés par les nombreuses observations épidémiologiques rassemblées sur les risques de cancer du poumon et de mésothéliome associés aux expositions aux fibres d'amiante :

(i) les études de la charge pulmonaire en fibres ne sont d'aucun secours pour comparer les risques de mésothéliome associés aux divers types d'exposition environnementale à l'amiante (les fibres de chrysotile sont éliminées beaucoup plus rapidement du poumon que les fibres d'amphiboles, les concentrations de ces deux types de fibres dans les échantillons pulmonaires sont fortement corrélées et les fibres de chrysotile peuvent migrer vers des localisations pleurales) ;

(ii) l'accroissement de la mortalité par cancer du poumon dû à l'exposition aux fibres d'amiante est aussi élevé dans les populations exposées au chrysotile que dans celles qui présentent des expositions mixtes ou aux seules amphiboles, la caractéristique des fibres qui semble influencer leur cancérogénicité pulmonaire est leur morphologie (elle même liée aux procédés industriels de production ou de traitement de l'amiante et non pas à la provenance géologique des fibres). Les fibres longues et fines que l'on rencontre dans la production d'amiante textile sont ainsi les plus cancérogènes pour le poumon, qu'il s'agisse de fibres provenant du traitement de minerais de chrysotile ou d'amphibole ;

(iii) les populations exposées professionnellement aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » présentent un excès indiscutable de mortalité par mésothéliome et rien ne permet de penser que cet excès ne serait dû qu'à la présence d'une contamination des minerais de chrysotile par une fraction limitée de fibres de trémolite.

Il semble par ailleurs également indiscutable que les risques de mésothéliome soient plus élevés pour des expositions aux amphiboles ou aux mélanges d'amphiboles et de chrysotile que pour des exposition au chrysotile commercial seulement (l'ensemble de tous les types de fibres présentant cependant une cancérogénicité indiscutable qu'on les considère individuellement ou en mélanges).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACHESON ED, GARDNER MJ, PIPPARD EC, GRIME LP. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos : a 40-year follow-up. *Br J Ind Med.* 1982, **39** : 344-348.

ADDISON J, DAVIES LST. Analysis of amphibole asbestos in chrysotile and other minerals. *Ann Occup Hyg*. 1990, 34 : 159-175

BASTIDE JC. Dossier Amiante : 544 nouveaux cas réglés en 1993. *Travail et Sécurité*. 1995, 12 : 651.

BEGIN R, GAUTHIER J, DESMEULES M, OSTIGUY G. Work-related mesothelioma in Québec, 1967-1990. *Am J Ind Med.*1992, **22** : 531-542.

BERRY G, NEWHOUSE ML. Mortality of workers manufacturing friction materials using asbestos. *Br J Ind Med.* 1983, **40** : 1-7.

CHENG W, KONG J. A retrospective mortality cohort study of chrysotile asbestos products workers in Tianjin, 1972-1987. *Environ Res.* 1992, **59** : 271-278

CHURG A. Asbestos fiber content of the lungs in patients with and without asbestos airways disease. *Am Rev Respir Dis.* 1983, **127** : 470-473

CHURG A, WARNOCK ML. Asbestos fibers in the general population. *Am Rev Respir Dis.* 1980, **122** : 669-678.

CHURG A, WRIGHT JL, VEDEL S. Fiber burden and patterns of asbestos-related disease in chrysotile miners and millers. *Am Rev Respir Dis.* 1993, **48** : 25-31

CULLEN MR, BALOYI RS. Chrysotile asbestos and health in Zimbabwe, I : analysis of miners and millers compensated for asbestos-related diseases since independence (1980). *Am J Ind Med.* 1991, **29** : 161-169

DE KLERK NH, ARMSTRONG BK, MUSK AW, HOBBS MS. Cancer mortality in relation to measures of occupational exposure to crocidolite at Wittenoom Gorge in Western Australia. *Br J Ind Med.* 1989, **46** : 529-536.

DE KLERK NH, ARMSTRONG BK, MUSK AW, HOBBS MST. Smoking, exposure to crocidolite, and the incidence of lung cancer and asbestosis. *Br J Ind Med.* 1991, **48** : 412-417.

DE KLERK NH, MUSK AW, COOKSON WOCM, GLANCY JJ, HOBBS MST. Radiographic abnormalities and mortality in subjects with exposure to crocidolite. *Br J Ind Med.* 1993, **50** : 902-906.

DEMENT JM, HARRIS RL JR, SYMONS MJ, SHY C. Exposures and mortality among chrysotile asbestos workers. Part I. Exposure estimates. *Am J Ind Med.* 1983a, **4** : 399-419.

DEMENT JM, HARRIS RL JR, SYMONS MJ, SHY C. Exposures and mortality among chrysotile asbestos workers. Part II. Mortality. *Am J Ind Med.* 1983b, **4** : 421-433.

DEMENT JM. Carcinogenicity of chrysotile asbestos : a case control study of textile workers. *Cell Biol Toxicol.* 1991, **7** : 59-65

DEMENT JM, BROWN DP, OKUN A. Mortality among chrysotile asbestos textile workers : Cohort mortality and case-control analyses. *Ann Occup Hyg.* 1994, **38** : 525-532.

DODSON RF, WILLIAMS MG, CORN CJ, BROLLO A, BIANCHI C. Asbestos content of lung tissue, lymph nodes, and pleural plaques from former shipyard workers. *Am Rev Respir Dis.* 1990, **142** : 843-847

DOLL R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med.* 1955, **12** : 81-86.

EDELMAN DA. Asbestos exposure, pleural plaques and the risk of lung cancer. *Int Arch Occup Environ Health*. 1988, **60** : 389-393

EDELMAN DA. Does asbestosis increase the risk of lung cancer ? *Int Arch Occup Environ Health.* 1990, **62** : 345-349

FINKELSTEIN MM. Mortality among employees of an Ontario factory that manufactured construction materials using chrysotile asbestos and coal tar pitch. *Am J Ind Med.* 1989a, **16 :** 281-287

FINKELSTEIN MM. Mortality rates among employees potentially exposed to chrysotile asbestos at two automotive parts factories. *Can Med Assoc J.* 1989b, **141** : 125-130

GAMBLE JF. Asbestos and colon-cancer : a weignt-of-the evidence review. *Environ Health Perspect.* 1994, **102** : 1038-1050

GAUDICHET A, JANSON X, MONCHAUX G. Assessment by analytical microscopy of the total lung fibre burden in mesothelioma patients matched with four other pathological series. *Ann Occup Hyg.* 1988, **32**(suppl 1) : 213-223

HENDERSON VL, ENTERLINE PE. Asbestos exposure : Factors associated with excess cancer and respiratory disease mortality. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330 :** 117-126.

HILLERDAL G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma : a prospective study. *Chest*. 1994, **105** : 144-150

HUGHES JM, WEILL H, HAMMAD YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med*. 1987, **44** : 161-174.

HUGHES JM, WEILL H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer : results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med.* 1991, **48** : 229-233.

HUILAN Z, ZHIMING W. Study of occupational lung cancer in asbestos factories in China. *Br J Ind Med.* 1993, **50** : 1039-1042.

INSERM. Statistiques des causes médicales de décès. Lion J., Hatton F., Maguin P., Maujol L. Editions INSERM. 1993.

JONES JSP, ROBERTS GS, POOLEY FD, BERRY G, SAWLE GW, WIGNALL BK, MADELEY RJ, AGGARWAL A. The consequences of exposure to asbestos dust in a wartime gas-mask factory. *In* : *Biological effects of mineral fibres*. Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publications N°30. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 1980, 2 **:** 637-653.

JONES JSP, ROBERTS GS, POOLEY FD. The pathology and mineral content of lungs in cases of mesothelioma in the United Kingdom in 1976. *In* : *Biological Effects of Mineral Fibers.* Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publication N°30, 1980 : 188-199.

KNOX JF, HOLMES S, DOLL R, HILL ID. Mortality from lung cancer and other causes among workers in an asbestos textile factory. *Br J Ind Med.* 1968, **25** : 293-303.

KOHYAMA N, SUZUKI Y. Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. *Ann NY Acad Sci*. 1991, **643** : 27-52.

LE BOUFFANT L, MARTIN JC, DUYIF S, DANIEL H. Structure and composition of pleural plaque *In* : *Biological Effects of Asbestos*. Bogovski P, Gilson JC, Timbrell V, Wagner JC (Eds). Lyon, France : International Agency for Research on Cancer,Scientific Publication N° 8, 1973 : 249-257.

MCDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile asbestos friction products plant. *Br J Ind Med.* 1984, **41** : 151-157.

MCDONALD AD, MCDONALD JC, POOLEY FD. Mineral fibre content of lung in mesothelial tumours in North America. *Ann Occup Hyg*. 1982, **26** : 417-422.

MCDONALD JC. Epidemiology of pleural cancer. *In* : *Prevention of respiratory diseases*, Hirsch A., Goldberg M., Martin J.P., Masse R. (Eds). Marcel Dekker Inc. New York. Basel. Hong Kong. 1993.

MCDONALD JC, ARMSTRONG B, CASE B, DOELL B, MCCAUGHEY WT, MCDONALD AD, SEBASTIEN P. Mesothelioma and asbestos fiber type : evidence from lung tissue analyses. *Cancer*. 1989, **63** : 1544-1547.

MCDONALD JC, LIDDELL FD, DUFRESNE A, MCDONALD AD. The 1891-1920 birth cohort of Québec chrysotile miners and millers, mortality 1976-1988. *Br J Ind Med*. 1993, **50** : 1073-1081.

MCDONALD JC, LIDDELL FDK, GIBBS GW, EYSSEN GE, MCDONALD AD. Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-75. *Br J Ind Med*. 1980, **37** : 11-24.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Epidemiology of asbestos-related lung cancer. *In* : *Asbestos-related malignancy*. Grune &Stratton. pp 57-79, 1986.

MCDONALD JC, MCDONALD AD, ARMSTRONG B, SEBASTIEN P. Cohort study of mortality of vermiculite miners exposed to tremolite. *Br J Ind Med.* 1986, **43** : 436-444.

MIDDLETON AP, BECKETT ST, DAVIS JMG. A study of the short-term retention and clearance of inhaled asbestos by rats, using UICC standard reference samples. *In* : *Inhaled Particles IV*. Walton WH (Ed). Edinburgh, Scotland : Institute of Occupational Medicine 1975 : 247-258.

MOSSMAN BT, BIGNON J, CORN M, SEATON A GEE JBL. Asbestos : scientific developments and implications for public policy. *Science*. 1990, **247**(4940) : 294-301.

NICHOLSON WJ. Comparative dose-response relationships of asbestos fiber types : magnitudes and uncertainties. *Ann NY Acad Sci.* 1991, **643** : 74-84.

PETO J, DOLL R, HERMON C, ET AL. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg.* 1985, **29** : 305-355.

PIOLATTO G, NEGRI E, LA VECCHIA C, PIRA E, DECARLI A, PETO J. An update of cancer mortality among chrysotile asbestos mining in Balangero, Northern Italy. *Br J Ind Med.* 1990, **47** : 810-814.

POOLEY FD. An examination of the fibrous mineral content of asbestos lung tissue form the Canadian chrysotile mining industry. *Environ Res.* 1976, **12** : 281-298.

RENDALL RE. Retention and clearance of glass fibers and different varieties of asbestos by the lung Johannesburg, South Africa : University of Witwatersrand 1988 Dissertation.

ROGERS AJ, LEIGH J, BERRY G, FERGUSON DA, MULDER HB, ACKAD M. Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. *Cancer*. 1991, **67** : 1912-1920.

ROWLANDS N, GIBBS GW, MCDONALD AD. Asbestos fibres in the lungs of chrysotile miners and millers - a preliminary report. *Ann Occup Hyg.* 1982, **26 :** 411-415.

SEBASTIEN P, JANSON X, GAUDICHET A, HIRSCH A, BIGNON J. Asbestos retention in human respiratory tissues : comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura In : *Biological Effects of Mineral Fibers.* Wagner JC (Ed). Lyon, France : International Agency for Research on Cancer, 1980 : 237-246.

SEBASTIEN P, MCDONALD JC, MCDONALD AD, CASE B, HARLEY R. Respiratory cancer in chrysotile textile and mining industries : exposure inferences from lung analysis. *Br J Ind Med*. 1989, **46** : 180-187.

SHIQU Z, YONGXIAN W, FUSHENG M, HONGSHUEN M, WENZHI S, ZHENHUAN J. Retrospective mortality study of asbestos workers in Laiyuan. *In* : *Proceedings of the VII International Pneumoconioses Conference, Part II*, August 23-26, 1988, Pittsburgh, Pa. National Institute for Occupational Safety and Health DHHS publication 90-109, part II 1990 : 1242-1244.

STAYNER LT, DANKOVIC DA, LEMEN RA Occupational exposure to chrysotile asbestos and cancer risk : A review of the amphibole hypothesis *Am J Public Health*, 1996, **86** : 179-186.

TOLBERT P, EISEN E, POTHIER LJ, MONSON RR, HALLOCK MF, SMITH TJ. Mortalilty studies of machining-fluid exposure in the automobile industry, II : risks associated with specific fluid types. *Scand J Work Environ Health*. 1992, **18** : 351-360.

WAGNER JC, BERRY G, POOLEY FD. Mesotheliomas and asbestos type in asbestos textile workers : a study of lung contents. *Br Med J.* 1982, **285 :** 603-606.

WAGNER JC, BERRY G, SKIDMORE JW, TIMBRELL V. The effects of the inhalation of asbestos in rats. *Br J Cancer*. 1974, **29** : 252-269.

WAGNER JC, POOLEY FD, BERRY G. A pathological and mineralogical study of asbestos-related deaths in the United Kingdom in 1977. *Ann Occup Hyg.* 1982, **26** : 423-431.

WEISS W. Asbestos-related pleural plaques and lung cancer. *Chest,* 1993, **103** : 1854-1859.

WEISS W, HUGHES JM. Mortality of a cohort exposed to chrysotile asbestos. *J Occup Med.* 1977, **19 :** 737-740.

WILKINSON P, HANSELL DM, JANSSENS J, RUBENS M, RUDD RM, NEWMAN TAYLOR A, MCDONALD C. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph ? *Lancet.* 1995, **345** : 1074-1078..

11 DONNEES ACTUELLES SUR LES MECANISMES DE L'ASBESTOSE : L'ALVEOLITE INITIALE ET LE DEVELOPPEMENT DE LA FIBROSE

1. Modèles expérimentaux

2. L'alvéolite initiale

2.1. Données fournies par le lavage bronchoalvéolaire chez le sujet exposé à l'amiante
2.2. Analyse du rôle du macrophage alvéolaire au cours de la réaction inflammatoire initiale

3. La fibrose pulmonaire

3.1. Interactions macrophage - fibroblaste
3.2. Lymphocyte pulmonaire : Interaction lymphocyte pulmonaire - fibroblaste
3.3. Cellule épithéliale bronchique et alvéolaire et processus fibrosant.

Références bibliographiques

11 Données actuelles sur les mécanismes de l'asbestose : l'alvéolite initiale et le développement de la fibrose

La conjonction des travaux réalisés à partir de cellules d'origine variée (animales ou humaines), de modèles expérimentaux animaux qui permettent de moduler les voies d'administration des fibres, la dose utilisée mais aussi la cadence des expositions, et enfin les constatations effectuées chez les sujets exposés professionnellement à l'amiante, par l'intermédiaire des cellules du lavage broncho-alvéolaire ont abouti à une meilleure connaissance, bien qu'encore incomplète et parfois contradictoire, des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la fibrose pulmonaire et de la cancérogénicité de l'amiante.

1. Modèles expérimentaux

Chez l'homme, les manifestations respiratoires liées à l'amiante résultent soit d'expositions répétées pendant de longues périodes de temps, soit d'expositions plus intermittentes par pics successifs souvent difficiles à identifier et quantifier. Seule l'expérimentation animale a permis d'analyser les étapes successives qui conduisent au développement d'une alvéolite initiale puis d'une fibrose, laquelle constitue l'aboutissant lointain d'agressions réitérées. Plusieurs modèles animaux ont été successivement explorés soit chez le rat, soit chez des animaux de plus grande taille comme le mouton, susceptibles d'une survie plus longue autorisant dans des conditions plus proches de la pathologie humaine, l'établissement des lésions fibreuses touchant le parenchyme ou la plèvre. Plusieurs types d'exposition aux fibres d'amiante ont été utilisés : instillation intra-trachéale directe ou exposition par inhalation de fibres d'amiante, cette dernière modalité plus proche de la réalité clinique ayant l'inconvénient d'un contrôle moins précis de la charge coniotique.

Chez le rat, l 'exposition à l'amiante entraîne un dépôt sélectif des fibres d'amiante au niveau des bifurcations des canaux alvéolaires au delà de la bronchiole terminale (Brody *et al*., 1981 ; Pinkerton *et al*., 1984 ; Warheit *et al*., 1984). Il s'y associe dans un délai de 12 à 24 h un afflux localisé de macrophages alvéolaires, lesquels libèrent dans leur proche environnement, différents facteurs chémoattractants comme le leucotriène B4, l'interleukine 8, ou des fractions du complément comme le C5a. Cette production par le macrophage alvéolaire de facteurs chémotactiques explique l'importante neutrophilie initiale (Adamson & Bowden, 1982). Ultérieurement, la neutrophilie régresse mais l'afflux de macrophages dans les alvéoles et l'interstitium s'amplifie et se pérennise conduisant à la sécrétion de facteurs profibrosants (Perdue & Brody, 1994).

L'autre modèle largement étudié est le mouton. Il permet une analyse séquentielle des phénomènes sur une plus longue durée. Après inhalation de fibres de chrysotile, l'alvéolite initiale (Bégin *et al*., 1983 ; Bégin *et al*., 1981) est dominée par un afflux des phagocytes mononuclées (monocytes et macrophages) dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et l'interstitium. Au deuxième mois, apparaît une lymphocytose endoalvéolaire puis entre le 6ème et le 13ème mois le développement d'une fibrose pulmonaire : elle intéresse d'abord l'espace péribronchiolaire puis gagne l'interstitium pour aboutir à une fibrose pulmonaire diffuse (Rola-Pleszczynski *et al*., 1981).

Plusieurs éléments intéressants ressortent de l'expérimentation animale :

- la notion d'une susceptibilité individuelle comme le démontrent Bégin *et al*. (1990) chez le mouton : l'intensité des lésions apparaissant pour une part liée à une rétention accrue des fibres au niveau des espaces aériens distaux.

- le rôle aggravant de la poursuite de l'exposition sur des lésions déjà constituées (Bégin *et al*., 1991) : par rapport à un groupe d'animaux porteurs d'une asbestose mais dont l'exposition a cessé, on observe en cas de poursuite de l'inhalation une aggravation des lésions radiologiques et histopathologiques, conduisant à une surmortalité dans ce deuxième groupe.

L'expérimentation animale permet aussi d'évaluer la relation dose-effet : la plupart des travaux ont conduit à utiliser des quantités massives de fibres, largement supérieures aux concentrations rencontrées en clinique humaine. Un travail récent de Quinlan *et al*. (1994) a analysé les effets de concentrations plus modestes allant de 0,1 à 10 mg de crocidolite par m3 d'air. Les paramètres analysés sont l'expression des ARN messagers codant pour des gènes impliqués dans la défense antioxydante (superoxyde dismutase) ou dans les processus de prolifération cellulaire (c-jun ou ornithine decarboxylase). Ces marqueurs n'apparaissent significativement augmentés qu'en cas d'exposition à doses élevées et dans des délais variables après l'exposition en fonction du marqueur considéré. Cependant, en dépit d'une expression accrue des ARN messagers codant pour les gènes des enzymes impliquées dans la défense antioxydante, ce mécanisme de « compensation » n'entraîne pas de réduction significative de la réaction inflammatoire : l'induction des enzymes antioxydantes, face à une exposition de fibres minérales reste donc insuffisante pour protéger efficacement le poumon contre ce type d'agression. Ces résultats démontrent à la fois la complexité de la réponse pulmonaire à l'agression et les difficultés d'interprétation des données biologiques acquises par l'expérimentation animale.

2. L'alvéolite initiale

2.1. Données fournies par le lavage bronchoalvéolaire chez le sujet exposé à l'amiante

La technique du lavage broncho-alvéolaire a permis d'appréhender la nature exacte des anomalies cellulaires observées au niveau des espaces aériens périphériques chez le sujet exposé à l'inhalation de fibres d'amiante. L'élément dominant est la constatation d'une alvéolite macrophagique (Bignon *et al*., 1978 ; Robinson *et al*., 1986). Il existe aussi, que le sujet soit fumeur ou non, une alvéolite à neutrophiles (Bignon *et al*., 1978 ; Xaubet *et al*., 1986) : cet afflux modeste (3 à 5 % du total cellulaire) est attribuée à la production par le macrophage alvéolaire, de leucotriène B4 (Garcia *et al*., 1986). Plus rarement quelques éosinophiles accompagnent la neutrophilie mais cette éosinophilie locale constitue un paramètre inconstant et accessoire.

En ce qui concerne l'analyse des populations lymphocytaires les résultats diffèrent selon les auteurs, mais aussi en fonction du pool cellulaire exploré. Il semble exister une diminution du nombre de lymphocytes circulants chez le patient atteint d'asbestose et une diminution de la réponse aux mitogènes. Tsang *et al*. (1988) retrouvent aussi une diminution de la fonction « natural killer ». Quand l'analyse porte sur les lymphocytes pulmonaires, on observe chez 30 % des patients une composante lymphocytaire (Costabel *et al*., 1983 ; Delcros *et al*., 1989 ; Gellert *et al*., 1985 ; Wallace *et al*., 1989) avec une augmentation du rapport CD4/CD8 et une réponse réduite aux lectines (phyto-hémagglutinine et concanavaline A). Cette lymphocytose endoalvéolaire n'est cependant pas la règle : l'alvéolite consécutive à l'exposition à l'amiante est d'ordinaire une alvéolite macrophagique et les patients porteurs d'une lymphocytose

endoalvéolaire représentent un sous groupe dont il serait intéressant d'évaluer le devenir par rapport à l'ensemble des populations exposées (Rom & Travis, 1992).

2.2. Analyse du rôle du macrophage alvéolaire au cours de la réaction inflammatoire initiale

Représentant la première ligne de défense face aux particules inhalées, le macrophage alvéolaire participe et module la réaction inflammatoire locale.

• LE MACROPHAGE ALVEOLAIRE ET/OU INTERSTITIEL : ETUDES *IN VITRO*

Le macrophage après phagocytose de particules d'amiante libère en quantité abondante, et de façon dose-dépendante, radicaux libres, dérivés de l'acide arachidonique et cytokines (Mossman & Sesko, 1990).

Concernant la production de radicaux libres (Donaldson *et al*., 1990 ; Ghio *et al*., 1992 ; Hansen & Mossman, 1987 ; Kamp *et al*., 1992 ; Mossman & Marsh, 1989), deux mécanismes principaux ont été décrits : le premier concerne la génération de radicaux libres après phagocytose de particules fibreuses par le macrophage ou le polynucléaire : l'ingestion de la particule minérale entraîne une brusque augmentation du métabolisme oxydatif ; lorsque la taille de la particule est supérieure à celle de la cellule phagocytaire, la phagocytose est incomplète et l'activation cellulaire se prolonge au delà de la période d'exposition. Les fibres d'amiante sont capables aussi de générer des radicaux libres dans un système a-cellulaire (Zalma *et al*., 1988). Cette génération de radicaux libres notamment du radical hydroxyl ($OH^{\•}$) dépend de la concentration en fer à la surface de la fibre, elle est inhibée en présence de chélateurs de fer comme la déféroxamine qui capture les ions ferriques et réduit la capacité des fibres d'amiante à produire des radicaux libres et les phénomènes de toxicité cellulaire qui en résultent.

Les conséquences de cette génération des radicaux libres sont nombreuses : toxicité cellulaire directe, peroxydation lipidique, mais aussi altérations de l'ADN et des processus de réparation de l'ADN (Mossman & Marsh, 1988, 1991 ; Petruska *et al*., 1990). Mossman *et al.* (1990) ont montré la réduction de la toxicité pulmonaire et du processus fibrosant après inhalation de conjugués polyéthylèneglycol-catalase chez le rat exposé à l'amiante ; on observe aussi une adaptation de la réponse à l'agression oxydante conduisant à un accroissement de la teneur en enzymes antioxydantes après exposition à l'amiante (Jansen *et al*., 1992). Il est intéressant d'observer que le traitement par la déféroxamine altère la production de TNFα (tumor necrosis factor) par le macrophage, démontrant indirectement le rôle du fer et des radicaux libres dans la génération de certaines cytokines par le macrophage alvéolaire (Simeonova & Luster, 1995). Le stress oxydatif induit par l'amiante n'a donc pas seulement un effet cytotoxique direct mais est impliqué également dans la production de cytokines pro-inflammatoires.

Le macrophage alvéolaire libère aussi des agents chimiotactiques (Garcia *et al*., 1989 ; Hayes *et al*., 1990 ; Kagan *et al*., 1983) capables de recruter localement et d'activer des cellules inflammatoires (neutrophiles ou lymphocytes) mais aussi des cellules venues de l'interstitium comme les fibroblastes. Parmi les produits issus du métabolisme de l'acide arachidonique, le leucotriène B4 (LTB4) joue un rôle important : c'est un agent chémotactique puissant pour les leucocytes ; il est capable aussi d'amplifier la production du TNFα. Dubois *et al*. (1989) ont démontré que silice et chrysotile induisent la production et la sécrétion de LTB4 et de TNFα ;

Driscoll *et al*. (1995) avec la crocidolite démontrent une sécrétion accrue, dose-dépendante de LTB4 et TNF, alors que la stimulation par d'autres particules comme l'oxyde de titane ou d'aluminium ne le font pas. Un travail récent (Leikauf *et al*., 1995) montre d'ailleurs que certaines fibres de céramique, dotées des mêmes caractéristiques physiques (en termes de longueur, diamètre, propriétés de surface) que l'amiante sont capables après addition *in vitro* pendant 24 heures à une culture de macrophages alvéolaires de rat d'induire une sécrétion de TNFα et de LTB4 d'amplitude proche de l'amiante.

L'exposition aux fibres d'amiante entraîne aussi la production de très nombreuses cytokines : tumor necrosis factor (TNFα), interleukine 1 (Perkins *et al*., 1993 ; Zhang *et al*., 1984). Le TNFα possède de puissantes activités proinflammatoires liées à la fois à sa capacité d'induction des molécules d'adhérence à la surface des endothélium et épithélium mais aussi à sa capacité de stimulation d'autres cytokines et en particulier des chémokines telles que l'IL-8, le macrophage inflammatory protein (MIP-2) et le monocyte chemotactic peptide 1 (MCP-1). L'importance du TNFα dans le développement ultérieur de la fibrose a été bien démontré dans la silicose expérimentale : Piguet *et al.* (1990) ont démontré à la fois le rôle du TNF dans l'initiation du processus fibrosant et la réduction de la production de collagène au niveau pulmonaire après immunisation passive de la souris par des anticorps anti-TNFα. La place du TNFα dans la physiopathologie de l'asbestose est moins bien élucidée : la production de TNFα est augmentée mais il existe aussi un processus de « down-regulation » de la production de TNFα chez l'animal exposé à l'amiante. Cette diminution de la sécrétion de TNFα va de pair avec une réduction de l'expression du gène ce qui semble démontrer la possibilité d'une modulation bidirectionnelle de la production de TNFα au cours de la réaction inflammatoire consécutive à l'inhalation de fibres (Ouellet *et al*., 1993).

D'autres monokines sont aussi impliquées telles que l'interleukine 1 (IL-1) et son antagoniste naturel, l'IL-1 récepteur antagoniste (IL1 - r.a). On sait que l'exposition des rats aux particules de silice ou d'amiante s'accompagne de la production d'IL-1. Pour contrebalancer cette activité proinflammatoire et fibrosante de l'IL-1, le macrophage a la capacité, dans les mêmes conditions d'exposition, de sécréter la prostaglandine E2 qui inhibe partiellement les effets de l'IL-1. L'autre inhibiteur sélectif est l'IL-1 récepteur antagoniste, produit à l'état physiologique par le macrophage, et qui participe à l'homéostasie de la réponse immune alvéolaire : chez les travailleurs exposés à l'amiante, la sécrétion accrue d'IL-1 par le macrophage est associée à une production réduite d'IL-1 r.a, suggérant chez ces malades un déséquilibre de la balance naturelle IL-1 - IL1 r.a (Kline *et al*., 1993).

Les expériences menées *in vitro* avec des macrophages issus d'espèces différentes objectivent des différences en fonction des espèces étudiées : après administration d'une quantité identique de chrysotile, le macrophage alvéolaire humain ou de primate est plus sensible à l'agression asbestosique que celui du rat (Schimmelpfeng & Seidel, 1991). L'activité cytotoxique varie aussi en fonction du type de fibres et de leur durée de vie à l'intérieur du phagocyte. La capacité de dissolution après phagocytose dépend pour une part de la longueur de la fibre : les fibres de chrysotile ≤ à 8 mm ont une demi-vie de l'ordre de 10 à 30 jours, les fibres longues (≥ 16 mm) sont difficilement phagocytées par le macrophage alvéolaire et ont une demi-vie supérieure à 100 jours (Noble *et al*., 1991).

- LE MACROPHAGE ALVEOLAIRE HUMAIN : DONNEES FOURNIES PAR LE LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE CHEZ LES PATIENTS EXPOSES A L'AMIANTE

La technique du lavage broncho-alvéolaire a permis d'approcher directement le niveau d'activation des populations cellulaires endoalvéolaires chez des sujets exposés à l'amiante, qu'ils soient apparemment sains ou porteurs d'une des manifestations respiratoires de l'amiante. Le tableau 1 reflète la diversité des substances libérées par le macrophage de patients exposés à l'amiante, soit spontanément soit après stimulation par divers activateurs non spécifiques comme le LPS (lipopolysaccharide) ou le PMA (phorbol myristate acetate). Cette approche permet aussi l'identification dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire de médiateurs libérés directement par le macrophage dans le liquide alvéolaire, mais aussi la présence de produits issus de la dégradation du collagène.

Pour évaluer la pertinence en clinique, des données fournies par le lavage broncho-alvéolaire, Schwartz *et al.* (1993) ont cherché à corréler critères d'activation macrophagique et constatations cliniques. 93 patients, tous exposés professionnellement à l'amiante ont bénéficié d'un bilan fonctionnel respiratoire, d'un examen tomodensitométrique du thorax et d'un lavage broncho-alvéolaire comportant le dosage de la fibronectine dans le liquide et de 3 paramètres d'activation macrophagique : prostaglandine E_2, interleukine 1 β (IL1 β) et TNFα. Il n'existe pas de corrélation significative entre la sévérité de l'atteinte fonctionnelle ou l'étendue des anomalies radiologiques et la concentration en IL1 β et TNFα dans les surnageants de macrophages : seule la teneur élevée en fibronectine est reliée à l'existence d'un trouble ventilatoire restrictif. Ces résultats témoignent des difficultés à rattacher désordres cliniques et anomalies biologiques à un moment précis. Le lavage broncho-alvéolaire, s'il constitue une méthode d'investigation intéressante pour analyser les mécanismes, n'apporte pas d'information suffisamment fiable pour quantifier chez un patient donné le dommage subi.

3. La fibrose pulmonaire

Lors de l'étape initiale d'alvéolite, le macrophage, cellule pivot de la réaction inflammatoire sécrète dans son environnement toute une série de médiateurs, les uns fibrosants, d'autres au contraire dotés d'un potentiel antifibrosant comme la prostaglandine E2 ou l'interféron gamma. Le macrophage alvéolaire en liaison avec d'autres cellules présentes dans son environnement (lymphocytes pulmonaires, cellule épithéliale...) va donc agir au niveau des cellules de structure et notamment du fibroblaste.

3.1. Interactions macrophage - fibroblaste

Le macrophage alvéolaire ou interstitiel représente un élément clé dans le développement de la fibrose, les autres cellules inflammatoires lymphocytes T, neutrophiles, mastocytes n'intervenant qu'en deuxième ligne. Ces interactions macrophage-fibroblaste s'établissent à deux niveaux : d'une part le macrophage, par la production de facteurs chémotactiques spécifiques participe au recrutement des cellules fibroblastiques elles-mêmes, d'autre part il agit par l'intermédiaire de facteurs de croissance sur la multiplication des cellules mésenchymateuses et la synthèse du collagène.

• SECRETION PAR LE MACROPHAGE D'AGENTS CHEMOATTRACTANTS VIS A VIS DU FIBROBLASTE

Plusieurs travaux expérimentaux (Inamoto *et al.*, 1993 ; Lemaire *et al.*, 1985) ont démontré la sécrétion accrue d'un facteur chémoattractant pour le fibroblaste après exposition à l'amiante. La nature de ce facteur est mal connue et n'est probablement pas univoque : la fibronectine,

diverses cytokines dérivées du macrophage comme l'interleukine 1, le transforming growth factor β (TGF β) ou le platelet-derived growth factor (PDGF) possèdent cette capacité de chémoattraction du fibroblaste. Ainsi Orsonio-Vargas *et al*. (1990) ont démontré que le PDGF, obtenu après stimulation du macrophage par des fibres d'amiante, est directement chémotactique pour le fibroblaste pulmonaire de rat.

• FACTEURS DE CROISSANCE FIBROBLASTIQUE

A partir de macrophages obtenus par lavage broncho-alvéolaire chez le rat ou le mouton exposé à l'amiante, on observe dans le surnageant des macrophages en culture ou par l'intermédiaire de systèmes de co-culture en présence de fibroblastes (Goldstein *et al*., 1982), la présence d'un facteur de croissance fibroblastique. Sa production se prolonge dans le temps et est corrélée à la présence de lésions de fibrose chez les animaux exposés (Lemaire *et al*., 1983). La nature exacte de ce facteur de prolifération fibroblastique n'est pas complètement élucidée mais il existe plusieurs candidats potentiels tels que le PDGF ou l'insulin growth factor 1 (IGF-1), le transforming growth factor β (TGFβ), et plus accessoirement le GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor).

Le platelet derived growth factor (PDGF) joue un rôle déterminant dans la prolifération des fibroblastes et accessoirement de la fibre musculaire lisse. Il existe sous différents isoformes : homo ou hétérodimères faits de deux chaînes A et B (isoformes AA, AB, BB) qui interfèrent avec deux types de récepteurs a et b qui ont eux aussi une structure homo ou dimérique. De nombreuses cellules sont potentiellement capables de produire le PDGF (cellules épithéliales, endothélium, fibres musculaires lisses, plaquettes...) mais les deux sources principales sont le macrophage alvéolaire ou interstitiel et le fibroblaste lui même.

Au cours de la fibrose pulmonaire, il y a libération accrue de PDGF par le macrophage alvéolaire (Martinet *et al*., 1987) ; cette production accrue résulte de l'activation de l'oncogène c-sis qui code pour la chaîne B du PDGF et elle est amplifiée sous l'effet de l'interféron gamma (Shaw *et al*., 1991). L'exposition du macrophage aux fibres d'amiante est capable de stimuler directement la production du PDGF et donc d'induire la prolifération fibroblastique (Bonner *et al*., 1991).

Mais les fibres d'amiante sont capables d'interférer au niveau du fibroblaste pulmonaire lui-même : l'exposition *in vitro* aux fibres de chrysotile amplifie l'expression des récepteurs alpha pour le PDGF au niveau de la membrane (Bonner *et al*., 1993) mais aussi la capacité de production du PDGF lui même, apportant ainsi la preuve d'une boucle d'amplification autocrine (Lasky *et al*., 1995). Un autre mode d'action du PDGF est aussi sa capacité de chémoattraction vis à vis du fibroblaste (Orsonio-Vargas *et al*., 1990). Tous ces éléments, établis in vitro suggèrent un rôle déterminant de l'amiante dans l'induction de la fibrogénèse.
L'insulin growth factor-1 (IGF-1) est le deuxième facteur de croissance impliqué dans la fibrose asbestosique. Il représente un facteur dit « de progression » de la croissance fibroblastique, c'est à dire qu'il permet aux fibroblastes de passer du stade G1 au stade S et d'enclencher la synthèse de l'ADN (Rom *et al*., 1989). Il a été montré récemment que les fibres de chrysotile entraînent une expression accrue de l'ARN messager codant pour l'IGF-1 dans les macrophages dérivés de la moelle osseuse (Noble *et al*., 1991). Rom et Paako (1991) ont démontré après exposition du macrophage alvéolaire aux fibres d'amiante, une expression accrue de l'ARN messager codant pour l'IGF-1, en même temps qu'une sécrétion de la protéine correspondante. Il semble d'ailleurs exister une certaine spécificité de l'amiante par rapport à d'autres particules minérales : l'augmentation de l'expression de l'ARN messager

codant pour l'IGF-1 est obtenue après exposition à l'amiante ou à une substance profibrosante de référence comme la bléomycine, alors que les particules de silice restent sans effet sur ce paramètre.

D'autres facteurs de croissance comme le TGF-β qui agit de façon indirecte par induction du PGDF, et le GM-CSF sont impliqués dans la fibrose mais leur intervention directe dans la fibrose asbestosique n'est pas démontrée (Gauldie *et al*., 1993).

• MACROPHAGE ET REGULATION DE LA SYNTHESE DU COLLAGENE

A côté de la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance, le macrophage libére aussi de nombreuses protéases qui dégradent la matrice extracellulaire (Arden & Adamson, 1992). Plusieurs composants de cette matrice extracellulaire sont retrouvées dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire tels la fibronectine, les fragments de collagène, ou l'acide hyaluronique. La production d'acide hyaluronique est présente à la fois au niveau alvéolaire et interstitiel et apparaît précéder la réaction fibrosante (Cantin *et al*., 1992). Il est intéressant d'observer que l'acide hyaluronique stimule la production de cytokines (IL1-β, TNFα) mais aussi des facteurs de croissance comme l'IGF-1 : l'induction d'IGF-1 est médiée par le récepteur de l'acide hyaluronique (le CD44) présent à la surface du macrophage. Les composants de la matrice extracellulaire et notamment l'acide hyaluronique apparaissent donc par l'interaction de cette molécule et de son récepteur (CD44), jouer un rôle important dans la régulation de la réaction inflammatoire et fibreuse (Noble *et al*., 1993).

3.2. Lymphocyte pulmonaire : interaction lymphocyte pulmonaire - fibroblaste

Pour mieux comprendre le rôle du lymphocyte T, plusieurs travaux expérimentaux, menés *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal immunodéficient permettent de souligner les effets majoritairement inhibiteurs des lymphocytes pulmonaires sur la fibrose. Corsini *et al*. (1994), ont analysé les effets de l'inhalation de chrysotile chez les souris immunodéficientes (souris nude ou souris SCID) : alors que la réponse inflammatoire locale immédiate est similaire à celle de souris normales, on observe à 2 mois chez la souris immunodéficiente un afflux cellulaire plus prononcé avec en parallèle un contenu accru en fibronectine et en hydroxyproline, ce qui suggère *a contrario* un rôle du lymphocyte dans la régulation des dégâts tissulaires. Ce contrôle lymphocytaire s'exercerait via l'interféron ((IFN&ggr;), dont on sait qu'il inhibe la production de collagène et la prolifération fibroblastique *in vitro*, mais d'autres lymphokines peuvent être incriminées. Le rôle protecteur du lymphocyte T vis à vis de la fibrose asbestosique est confirmée par les expériences de reconstitution des souris SCID par des lymphocytes T syngéniques.

Cette lymphocytose endoalvéolaire s'accompagne effectivement d'une production accrue d'interleukine 2 et surtout d'interféron g. On sait que l'interféron joue un rôle clé dans l'activation macrophagique : ajouté *in vitro* à une culture de macrophages alvéolaires, il favorise la fusion cellulaire et la formation de cellules géantes ; il amplifie la synthèse d'IL-1 par le monocyte, il stimule la production des agents oxydants. Concernant le développement du processus de fibrose, l'IFN&ggr; apparaît ambivalent : il stimule la sécrétion de fibronectine mais à l'inverse il agit négativement sur l'expression de l'ARN messager des chaînes A et B du PDGF, exerçant ainsi un rôle inhibiteur de la synthèse du collagène par le fibroblaste. Un autre effet salutaire de l'IFN&ggr; est la stimulation de l'activité « natural-killer », qui est susceptible de jouer un rôle important dans le contrôle du développement tumoral chez les sujets exposés à l'amiante. Cette balance effets profibrosants-effets

protecteurs traduit une probable fluctuation du contrôle lymphocytaire au cours des différentes phases de développement de la fibrose asbestosique (Sprince *et al*., 1991).

3.3. Cellule épithéliale bronchique et alvéolaire et processus fibrosant

Parmi les facteurs chémoattractants impliqués dans le développement de la fibrose asbestosique, d'autres sont issus directement des cellules de l'épithélium bronchique (Holley *et al*., 1992 ; Rosenthal *et al*., 1994) ou alvéolaire. Rosenthal *et al*. (1994) ont montré récemment que les fibres de chrysotile et de crocidolite sont capables de stimuler directement le pneumocyte II (lignée A549) et à un degré moindre la cellule épithéliale bronchique humaine en induisant la sécrétion d'interleukine 8 (IL-8). Cette production d'IL-8 est indépendante d'une quelconque stimulation par l'IL-1 ou le TNFα ; elle n'est pas observée avec d'autres fibres non fibrogéniques et apparaît surtout résulter d'une activation des fibres d'amiante sur la transcription de l'IL-8. Elle est de plus sélective : l'amiante n'est pas capable d'induire directement la production, par le pneumocyte II, d'autres cytokines comme l'IL-1, le TNFα ou de chémokines comme le monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). L'amiante et plus précisément les fibres de crocidolite agissent aussi dans un modèle de cellules épithéliales trachéales de rat sur l'induction de facteurs de transcription. Janssen *et al.* (1995) ont montré que la crocidolite accroît la liaison au DNA de facteurs de transcription tel que le NF kappa B et l'activation transcriptionnelle des gènes qui dépendent de ce facteur et sont en fait directement impliqués dans le développement de l'inflammation mais aussi la prolifération cellulaire.

Produits de sécrétion du macrophage alvéolaire (Données recueillies par lavage broncho-alvéolaire chez les travailleurs exposés à l'amiante).

Produits de sécrétion	Origine		Auteurs (Réf.)
	Macrophage	Liquide de lavage	
Radicaux libres	+		Mossman & Marsh (1989)
Prostaglandine E2	+		Schwartz *et al*. (1993)
Leucotriène B4	+		Garcia *et al*. (1989)
AM-derived NCF (*)	+		Hayes *et al*. (1990)
Interleukine 1-b	+		Perkins *et al*. (1993), Zhang *et al*. (1993) Kline *et al*. (1993), Schwartz *et al*. (1993)
IL-1 r.a (**)	+		Kline *et al*. (1993)
Interleukine 6	+		Perkins *et al*. (1993)
TNF a	+		Zhang *et al*. (1993), Perkins *et al*. (1993), Schwartz *et al*. (1993)
Fibronectine		+	Bégin *et al*. (1986), Hayes *et al*. (1990)
Pro-collagène 3		+	Bégin *et al*. (1986)
Acide hyaluronique		+	Cantin *et al*. (1992)

(*) AM-derived NCF : alveolar macrophage derived neutrophil chemotactic factor,
(**) IL-1 r.a : Interleukin 1-receptor antagonist

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ADAMSON IYR, BOWDEN DH. Chemotactic and mitogenic components of the alveolar macrophage response to particles and neutrophil chemoattractants. *Am J Path*. 1982, **109** : 71-77.

ARDEN MG, ADAMSON IR. Collagen synthesis and degradation during the development of asbestos induced pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res.* 1992, **18** : 9-20.

BEGIN R, CANTIN A, MASSE S. Influence of continued asbestos on the outcome of asbestosis in sheep. *Exp Lung Res.* 1991, **17** : 971-984.

BEGIN R, CANTIN A, SEBASTIEN P. Chrysotile asbestos exposures can produce an alveolitis with limited fibrosing activity in a subset of high fibre retainer sheep. *Eur Respir J.* 1990, **3** : 81-90.

BEGIN R, MARTEL M, DESMARAIS Y, DRAPEAU G, BOILEAU R, ROLA-PLESZCZYNSKI M, MASSE S. Fibronectin and procollagen 3 levels in bronchoalveolar lavage of asbestos-exposed human subjects and sheep. *Chest* 1986, **89** : 237-243.

BEGIN R, ROLA-PLESZCZYNSKI M, MASSE S, LEMAIRE I, SIROIS P, BOCTOR M, NADEAU D, DRAPEAU G, BUREAU MA. Asbestos induced lung injury in the sheep model : the initial alveolitis. *Environ Res*. 1983, **30** : 195-210.

BEGIN R, ROLA-PLESZCZYNSKI M, SIROIS P, LEMAIRE I, NADEAU D, BUREAU MA, MASSE S. Early lung events following low-dose asbestos exposure. *Environ Res.* 1981, **26** : 392-401.

BIGNON J, ATTASSI K, JAURAND MC, YAMINE J, KAPLAN H, GESLIN P, SOLLE R, BIENTZ M. Etude cytologique et biochimique du liquide de lavage bronchoalvéolaire dans la fibrose pulmonaire idiopathique et l'asbestose. *Rev Fr Mal Resp*. 1978, **6** : 353-358.

BONNER JC, GOODELL AL, COIN PG, BRODY AR. Chrysotile asbestos upregulates gene expression and production of alpha receptors for PDGF-AA on rat lung fibroblasts. *J Clin Invest.* 1993, **92** : 425-430.

BONNER JC, ORSONIO-VARGAS AR, BADGETT A, BRODY AR. Differential proliferation of rat lung fibroblasts induced by the platelet derived growth factor (PGDF)-AA, AB, and BB isoforms secreted by rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991 ; **5** : 539-549.

BRODY AR, HILL LH, ADKINS B, O'CONNOR RW. Chrysotile asbestos inhalation in rats : deposition pattern and reaction of alveolar epithelium and pulmonary macrophages. *Am Rev Respir Dis.* 1981, **123** : 670-679.

CANTIN AM, LARIVEE P, MARTEL M, BEGIN R. Hyaluronan (hyaluronic acid) in lung lavage of asbestos-exposed humans and sheep. *Lung* 1992, **170** : 211-220.

CORSINI E, LUSTER MI, MAHLER J, CRAIG WA, BLAZKA ME, ROSENTHAL GJA. Protective role for T lymphocytes in asbestos-induced pulmonary inflammation and collagen deposition. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994, **11** : 531-539.

COSTABEL U, BROSS KJ, HUCK E, GUZMAN J, MATTHYS H. Lung and blood lymphocyte subsets in asbestosis and in mixed dust pneumoconiosis. *Chest* 1987, **91** : 110-112.

DELCROS GL, FLITCRAFT DG, BROUSSEAU KP, WINDSOR NT, NELSON DL, WILSON RK, LAWRENCE EC. Bronchoalveolar lavage analysis, gallium 67 lung scanning and soluble IL-2 receptor levels in asbestos exposure. *Environ Res.* 1989, **48** : 164-168.

DONALDSON D, SLIGHT J, BOLTON RE. Release of superoxide anion and hydrogen peroxide by macrophages in response to asbestos. *In* : *In vitro effects of mineral dusts*. Beck EG and Bignon J (Eds). Berlin - Springer Verlag 1985, p. 75-82.

DRISCOLL KE, MAURER JK, HIGGINS J, POYNTER J. Alveolar macrophage cytokine and growth factor production in a rat model of crocidolite-induced pulmonary inflammation and fibrosis. *J Toxicol Environ Health*.1995, **46** : 155-169.

DUBOIS CM, BISSONNETTE E, ROLA-PLESZCYNSKI M. Asbestos and silica particles stimulate rat alveolar macrophages to release tumor necrosis factor : autoregulatory role of leukotriene B4. *Am Rev Respir Dis.* 1989, **139** : 1257-1264.

GARCIA JGN, GRIFFITH DE, COHEN AB, CALLAGHAN KS. Alveolar macrophages from patients with asbestos exposure release increased levels of leukotriene B4. *Am Rev Respir Dis*. 1989, **139** : 1494-1501.

GAULDIE J, JORDANA M, COX G. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Thorax* 1993, **48** : 931-935.

GELLERT AR, MACE MG, UTHAYAKUMAR S, NEWLAND AC, RUDD RM. Lymphocyte subpopulations in BAL fluid in asbestos workers. *Am Rev Respir Dis.* 1985, **132** : 824-827.

GHIO AJ, ZHANG J, PIANTADOSI CA. Generation of hydroxyl radical by crocidolite asbestos is proportional to surface (Fe^3 +). *Arch Biochem Biophys.* 1992, **298** : 646-650.

GOLDSTEIN RH, MILLER K, GLASSROTH J. Influence of asbestos fibers on collagen and prostaglandin production in fibroblast and macrophage co-cultures. *J Lab Clin Med.* 1982, **100** : 778-785.

HANSEN K, MOSSMAN BT. Generation of superoxide anion (O_2^-) from alveolar macrophages exposed to asbestiform and non fibrous particles. *Cancer Res.* 1987, **47** : 1681-1686.

HAYES AA, VENAILLE TJ, ROSE AH, MUSK AW, ROBINSON BWS. Asbestos-induced release of a human alveolar macrophage-derived neutrophil chemotactic factor. *Exp Lung Res.* 1990, **16** : 121-130.

HOLLEY JA, JANSSEN YMW, MOSSMAN BT, TEETGES D. Increased manganese superoxide dismutase protein in Type II epithelial cells of rat lungs after inhalation of crocidolite asbestos or cristobalite silica. *Am J Pathol.* 1992, **141** : 475-485.

INAMOTO T, GEORGIAN MM, KAGAN E, OGIMOTO K. Enhanced release of an alveolar macrophage derived chemoattractant for fibroblasts in rats after asbestos inhalation. *J Vet Med Sci.* 1993, **55** : 195-201.

JANSSEN YMW, BARCHOWSKY A, TREADWELL M, DRISCOLL KE, MOSSMAN BT. Asbestos induced nuclear factor kB (NF-kB) DNA-binding activity and NF-kB-dependent gene expression in tracheal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 8458-8462.

JANSSEN YMW, MARSH JP, ABSHER MP, HEMENWAY D, VACEK PM, LESHE KO, BORM PJA, MOSSMAN BT. Expression of antioxidant enzymes in rat lungs after inhalation of asbestos or silica. *J Biol Chem.* 1992, **267 :** 10625-10630.

KAGAN E, OGHISO Y, HARTMANN DP. Enhanced release of a chemoattractant for alveolar macrophage after asbestos inhalation. *Am Rev Respir Dis.* 1983, **128 :** 680-687.

KAMP DW, GRACEFFA P, PRYOR WA, WEITZMAN SA. The role of free radicals in asbestos-induced diseases. *Free Radical Biology Medicine* 1992, **12** : 293-315.

KLINE JN, SCHWARTZ DA, MONICK MM, FLOERCHINGER BA, HUNNINGHAKE GW. Relative release of Interleukin-1b and Interleukin-1 Receptor Antagonist by alveolar macrophages. A study in Asbestos-Induced Lung disease, sarcoidosis, and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993, **104** : 47-53.

LASKY JA, COIN PG, LINDROOS PM, OSTROWSKI LA, BRODY AR, BONNER JC. Chrysotile asbestos stimulated platelet-derived growth factor-AA production by rat lung fibroblasts in vitro : evidence for an autocrine loop. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995, 12 : 162-170.

LEIKAUF GD, FINK SP, MILLER ML, DRISCOLL KE. Refractory ceramic fibers activate alveolar macrophage eicosanoid and cytokine release. *J Appl Physiol.* 1995, **78 :** 164-171.

LEMAIRE I, MASSE S, BEAUDOIN H. Alveolar macrophage-derived growth factor for fibroblasts : a potential mediator of asbesos-induced fibrosis. *In* : « *In vitro effects of mineral dusts »,* Beck EG, Bignon J (Eds.).vol. 63, NATO-ASI series Berlin Springer Verlag 1985, p. 459-465.

LEMAIRE I, ROLA-PLESZCZYNSKI M, BEGIN R. Asbestos exposure enhances the release of fibroblast growth factor by sheep alveolar macrophages. *J Reticuloendothel Soc.* 1983, **33** : 275-285.

MARTINET Y, ROM WN, GROTENDORST GR, MARTIN GR, CRYSTAL RG. Exaggerated spontaneous release of PDGF by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 1987, **317** : 202-209.

MOSSMAN BT, MARSH JP. Evidence supporting a role for active oxygen species in asbestos induced toxicity and lung disease. *Environ Health Perspect.* 1989, **81** : 91-94.

MOSSMAN BT, MARSH JP. Role of active oxygen species in asbestos-induced cytotoxicity cell proliferation and carcinogenesis. *In* : *Cellular and molecular aspects of fiber carcinogenesis.* Harris CC, Lechner JF and Brinkley BR (Eds.) Cold Spring Harbor Laboratory Press 1991 : 159-168.

MOSSMAN BT, MARSH JP, SESKO A, HILL S, SHATOS MA, DOHERTY MA, PETRUSKA J, ADLER J, HEMENWAY KB, MICKEY D, VACEK R, KAGAN E. Inhibition of lung injury inflammation and interstitial fibrosis by polyethylene glycol-conjugated catalase in a rapid inhalation model of asbestosis. *Am Rev Respir Dis.* 1990, **141** : 1266-1271.

MOSSMAN BT, SESKO AM. In vitro assays to predict the pathogenicity of mineral fibers. *Toxicology* 1990, **60** : 53-61.

NOBLE PW, HENSON PM, RICHES DWH. IGF-1 mRNA expression in bone marrow-derived macrophages is stimulated by chrysotile asbestos. A potential marker for macrophage phenotypic differentiation. *Chest* 1991, **99** : 79 S- 80 S.

NOBLE PW, LAKE FR, HENSON PM, RICHES DWH. Hyaluronate activation of CD44 induces insulin-like growth factor-1 expression by a tumor necrosis factor a dependent mechanism in murine macrophages. *J Clin Invest.* 1993, **91 :** 2368-2377.

ORSONIO-VARGAS AR, BONNER JC, BADGETT A, BRODY AR. Rat alveolar macrophage derived platelet-derived growth factor is chemotactic for rat lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1990, **3** : 595-602.

OUELLET S, YANG H, AUBIN RA, HAWLEY RG, WENCKEBACH GFC, LEMAIRE I. Bidirectional modulation of TNFα production by alveolar macrophages in asbestos induced pulmonary fibrosis. *J Leukocyte Biol.* 1993, **53** : 279-286.

PERDUE TD, BRODY AR. Distribution of transforming growth factor (1, fibronectin and smooth muscle actin in asbestos-induced pulmonary fibrosis in rats. *J Histochem Cytochem*. 1994, **42** : 1061-1070.

PERKINS RC, SCHEULE RK, HAMILTON R, GLONES G, FREIDMAN G, HOLIAN A. Human alveolar macrophage cytokine release in response to in vitro and in vivo asbestos exposure. *Exp Lung Res.* 1993, **19** : 55-65.

PETRUSKA JM, MARSH J, BERGERON M, MOSSMAN BT. Brief inhalation of asbestos compromises superoxide production in cells from bronchoalveolar lavage. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 1990, **2** : 129-136.

PIGUET PF, COLLART MA, GRAU GE, SAPPINO AP, VASSALLI P. Requirement for tumor necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. *Nature* (London) 1990, **344** : 245-247.

PINKERTON KE, PRATT PC, BRODY AR, CRAPO JD. Fiber localization and its relationship to lung reaction in rats after chronic inhalation of chrysotile asbestos. *Am J Pathol.* 1984, **117** : 484-490.

QUINLAN TR, MARSH JP, JANSSEN YMW, LESLIE KO, HEMENWAY D, VACEK P, MOSSMAN BT. Dose responsive increases in pulmonary fibrosis after inhalation of asbestos. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, **150** : 200-206.

ROBINSON BWS, BRUCE WS, ROSE AH, JAMES A, WHITAKER D, MUSK AW. Alveolitis of asbestosis. Bronchoalveolar lavage studies in crocidolite and chrysotile exposed individuals. *Chest* 1986, **90 :** 396-402.

ROLA-PLESZCZYNSKI M, MASSE S, SIROIS P, LEMAIRE J, BEGIN R. Early effects of low-doses exposure to asbestos on local cellular immune responses in the lung. *J Immunol.* 1981, **127** : 2535-2538.

ROM WN, BASSET P, FELLS GA NUKIWA T, TRAPNELL BC, CRYSTAL RG. Alveolar macrophages release an insulin-like growth factor 1 type molecule. *J Clin Invest.* 1989, **82** : 1685-1693.

ROM WN, PAAKKO P. Activated alveolar macrophages express the insulin-like growth factor-1 receptor. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991, **4** : 432-439.

ROM WN, TRAVIS WD. Lymphocyte-macrophage alveolitis in non smoking individuals occupationally exposed to asbestos. *Chest* 1992, **101** : 779-786.

ROSENTHAL GJ, GERMOLEC DR, BLAZKA ME, CORSINI E, SIMEONOVA P, POLLOCK P, LING-YUAN KONG, KWON J, LUSTER MI. Asbestos stimulates IL-8 production from human lung epithelial cells. *J Immunol.* 1994, **153** : 3237-3244.

SCHIMMELPFENG J, SEIDEL A. Cytotoxic effects of quartz and chrysotile asbestos : in vitro interspecies comparison with alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health* 1991, **33 :** 131-140.

SCHWARTZ DA, GALVIN JR, FREES KL, DAYTON CS, BURMEISTER LF, MERCHANT JA, HUNNINGHAKE GW. Clinical relevance of cellular mediators of inflammation in workers exposed to asbestos. *Am Rev Respir Dis.* 1993, **148** : 68-74.

SHAW RJ, BENEDICT SH, CLARK RAF, KING TE. Pathogenesis of pulmonary fibrosis in interstitial lung disease. Alveolar macrophage PDGF (B) gene activation and up-regulation by interferon gamma. *Am Rev Respir Dis.* 1991, **143** : 167-173.

SIMEONOVA PP, LUSTER MI. Iron and reactive oxygen species in the asbestos-induced tumor necrosis factor a response from alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995, **12** : 676-683.

SPRINCE NL, OLIVER LC, MCLOUD TC, EISEN EA, CHRISTIANI DC, GINNS LC. Asbestos exposure and asbestos-related pleural and parenchymal disease. Associations with immune imbalance. *Am Rev Respir Dis.* 1991, **143** : 822-828.

TSANG PH, CHU FN, FISCHBEIN A, BEKESI JG. Impairments in functional subsets of T-suppressor (CD8) lymphocytes, monocytes, and natural killer cells among asbestos-exposed workers. *Clin Immunol Immunopathol.* 1988, **47 :** 323-332.

WALLACE JM, OISHI JS, BABERS RG, BATRA P, ABERLE DR. Bronchoalveolar lavage cells and lymphocyte phenotypic profiles in healthy asbestos-exposed shipyard workers. *Am Rev Respir Dis.* 1989, **139** : 33-38.

WARHEIT DB, CHANG LY, HILL LH, GOOK GE, CRAPO JD, BRODY AR. Pulmonary macrophage accumulation and asbestos induced lesions at sites of fiber deposition. *Am Rev Respir Dis.* 1984, **129** : 301-310.

XAUBET A, RODRIGUEZ-ROISIN R, BOMBI J, MARIN A, ROCA J, AGUSTI-VIDAL A. Correlation of bronchoalveolar lavage and clinical and functional findings in asbestosis. *Am Rev Respir Dis.* 1986, **133** : 848-854.

ZALMA R, BONNEAU L, JAURAND MC, GUIGNARD J, PEZERAT H. Formation of oxyradicals by oxygen reduction arising from the surface activity of asbestos. *Can J Chem.* 1988, **65** : 2338-2343.

ZHANG Y, LEE TC, GUILLEMIN B, YU MC, ROM WN. Enhanced IL-1 b and TNFa release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos. *J Immunol*. 1993, **150** : 4188-4194.

12 EFFETS NON CANCÉREUX MANIFESTATIONS CLINIQUES

A - ASBESTOSE

1. Données expérimentales

1.1. Expérimentation animale
1.2. Etudes in vitro

2. Données anatomo-cliniques chez l'homme

2.1. Anatomopathologie
2.2. Signes cliniques
2.3. Signes radiologiques

2.3.1. Radiographie pulmonaire standard
2.3.2. Scanner thoracique

2.4. Exploration fonctionnelle respiratoire

2.4.1. Altération de la capacité vitale
2.4.2. Trouble ventilatoire obstructif
2.4.3. Evolution des anomalies fonctionnelles

3. Relation entre cancer du poumon et asbestose pulmonaire

3.1. Données animales
3.2. Données chez l'homme

B - FIBROSES PLEURALES D'ORIGINE ASBESTOSIQUE

1. Généralités

1.1. Fibroses pleurales diffuses et atélectasies rondes

1.1.1. Pleurésies asbestosiques bénignes
1.1.2. Epaississements pleuraux diffus
1.1.3. Atélectasies par enroulement ou atélectasies rondes (AR)

1.2. Plaques pleurales pariétales

2. Pronostic des lésions pleurales non tumorales de l'amiante

2.1. Retentissement fonctionnel de la fibrose pleurale asbestosique

2.1.1. Epaississements pleuraux diffus
2.1.2. Plaques pleurales
2.1.3. Mécanismes des anomalies fonctionnelles respiratoires

2.2. Plaques pleurales et cancer du poumon
2.3. Plaques pleurales et cancer des séreuses.

Références bibliographiques

12 . Effets non cancéreux. Manifestations cliniques

A- ASBESTOSE

L'asbestose, fibrose pulmonaire provoquée par l'inhalation d'amiante, est une affection bien documentée, tant à partir des modèles expérimentaux que par les données anatomo-cliniques et épidémiologiques recueillies chez l'homme.

1. Données expérimentales

1.1. Expérimentation animale

Que ce soit après instillation intra-trachéale ou par inhalation d'amiante, les lésions d'asbestose ont pu être observées dans une grande diversité d'espèces animales telles que le rat (Davis *et al.,* 1978, Vorwald *et al.,* 1951, Wagner *et al.,* 1974), le cobaye (Filipenko *et al.,* 1985, Vorwald *et al.,* 1951, Wright *et al.,* 1977), le hamster (Kimizuka *et al.,* 1987), la souris (Adamson *et al.,* 1987b, Bozelka *et al.,* 1983) et le mouton (Bégin *et al.,* 1983).

Toutes les principales variétés d'amiante (chrysotile, amosite, crocidolite, anthophyllite et trémolite) sont susceptibles de provoquer de telles lésions chez l'animal, avec chaque fois une relation dose effet confirmée (Roggli *et al.,* 1992a).

Les premières lésions de l'asbestose surviennent, dès les premières heures après l'exposition, au niveau des bifurcations des conduits alvéolaires : accumulation de macrophages activés par la présence de fibres d'amiante, avec prolifération des fibroblastes.

En cas d'exposition chronique à l'amiante, l'évolution se fait vers une alvéolite fibrosante (Bégin *et al.,* 1983, Bégin *et al.,* 1981, Brody *et al.,* 1981, Chang *et al.,* 1988) initialement péri-bronchiolaire puis plus diffuse. Ce processus fibrogène se prolongeant du fait de la persistante des fibres dans le tissu interstitiel pulmonaire se traduit, sur le plan biochimique, par un accroissement du contenu pulmonaire en collagène et élastine (Hirano *et al.,* 1988).
La dimension des fibres conditionne l'importance de la réaction fibrogène de l'appareil respiratoire : la toxicité particulière des fibres longues, par rapport aux fibres courtes est confirmée par plusieurs modèles expérimentaux (Adamson *et al.,* 1987a, Adamson *et al.,* 1987b, Davis *et al.,* 1986). Le diamètre des fibres semble intervenir plutôt par le biais de son incidence sur leur diamètre aérodynamique équivalent, et donc sur leur pénétration dans les voies respiratoires (Lee, 1985).

L'état de surface, tant en ce qui concerne la surface spécifique des fibres (Lippman, 1988) que les charges électriques de surface (Davis *et al.,* 1988) est également un facteur important de nocivité.

La nocivité des fibres de crocidolite n'apparaît pas sensiblement différente de celle de l'amiante chrysotile, à concentration égale de fibres de même longueur, dans un modèle expérimental chez le mouton (Sébastien *et al.,* 1990).

Enfin, chez le mouton, la rétention pulmonaire d'amiante est inégale d'un animal à l'autre, dans des conditions identiques d'exposition, et s'avère significativement plus importante chez ceux qui développent une fibrose pulmonaire ultérieure que chez les autres. Ceci souligne l'importance des facteurs individuels de susceptibilité au risque d'asbestose (Bégin *et al.,* 1990, Bégin *et al.,* 1986, Bégin *et al.,* 1989a, Bégin *et al.,* 1989b).

Par ailleurs, l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire de moutons exposés à l'amiante chrysotile met en évidence un effet-seuil vis-à -vis de la fibrose pulmonaire liée à amiante (Bégin *et al.,* 1987). Chez ces animaux, la poursuite d'une exposition au chrysotile,

même à des concentrations de seulement 10 % de celles qui provoquent la fibrose, suffit à entretenir une alvéolite macrophagique et à polynucléaires, et à induire une progression de la fibrose (Bégin *et al.*, 1991).

1.2. Etudes in vitro

Le pouvoir cytotoxique des fibres d'amiante vis-à -vis d'une grande variété de cellules et de tissus a été largement démontré in vitro, et conditionne les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu dans le développement de la fibrose. Ces données sont développées ailleurs (voir chapitre 11).

2. Données anatomo-cliniques chez l'homme

2.1. Anatomopathologie

Les lésions d'asbestose chez l'homme reproduisent des aspects comparables à ceux que révèle l'expérimentation animale.

Bégin *et al.* (1993) distinguent la réaction à une exposition prolongée en situation de faible rétention (lorsque les mécanismes d'épuration de l'appareil respiratoire sont efficaces) d'une part, et en situation de forte rétention d'autre part. Dans le premier cas, les lésions restent limitées au niveau des bifurcations des bronchioles périphériques : afflux de macrophages et réaction inflammatoire locale éventuellement suivie de lésions cicatricielles fibrotiques. En situation de forte rétention, l'accumulation plus marquée de macrophages et neutrophiles aboutit à une alvéolite fibrosante puis à une fibrose pulmonaire concernant préférentiellement les zones inférieures des poumons.

L'atteinte pulmonaire est hétérogène, surtout au début, et les lésions les plus sévères concernent habituellement les régions sous-pleurales et les septa interalvéolaires proches des bronchioles. Des zones de destruction emphysémateuse pulmonaire de type centrolobulaire ne sont pas rares.

La fibrose pulmonaire peut se voir à l'œil nu sur le poumon, sous forme de stries grisâtres sur les lobes inférieurs. La progression des lésions donne lieu à des aspects cicatriciels plus grossiers tandis que le poumon, infiltré de collagène, devient plus lourd, peu extensible. L'association de lésions pleurales asbestosiques avec des lésions pulmonaires est fréquente mais non constante.(Roggli *et al.*, 1992b).

Selon l'extension et la sévérité des lésions, une classification a été proposée par le « College of American Pathologists » et le NIOSH en 1982 (Craighead *et al.*, 1982) :

- Grade 0 : absence de fibrose péribronchiolaire

- Grade 1 : fibrose limitée aux parois d'au moins une bronchiole respiratoire et à la rangée des alvéoles immédiatement adjacents.

- Grade 2 : fibrose s'étendant aux canaux alvéolaires et aux alvéoles situés au-delà de la première rangée contiguë, tout en laissant persister des zones alvéolaires intactes entre deux bronchioles adjacentes.

- Grade 3 : épaississement fibreux de tous les alvéoles situés entre 2 bronchioles adjacentes.

- Grade 4 : fibrose ajoutant au grade 3 la formation de cavités parenchymateuses de diamètre supérieur à celui des alvéoles et réalisant l'aspect macroscopique et radiologique en rayon de miel.

Selon la proportion de bronchioles respiratoires atteintes, 3 degrés d'extension sont décrits :

- Degré A : atteinte bronchiolaire sporadique.

- Degré B : atteinte bronchiolaire fréquente mais concernant moins de 50 % des bronchioles.

- Degré C : atteinte de plus de 50 % des bronchioles.

Si ces lésions sont aisément différenciées de celles que l'on observe dans la silicose, elles n'ont pas de caractère histologique très spécifique et peuvent être constatées lors de l'exposition à d'autres particules minérales, ou ressembler à certaines formes de fibroses pulmonaires médicamenteuses ou primitives. C'est la présence de concentrations significatives d'amiante dans le tissu pulmonaire qui confère à cette fibrose un caractère évocateur d'asbestose.

Les lésions pulmonaires surviennent généralement à la suite d'expositions prolongées à des concentrations atmosphériques assez importantes d'amiante de tous types : chrysotile, amosite, crocidolite ou autres. Bien que les données ne soient pas toutes concordantes sur ce point, la charge pulmonaire en amiante (pour l'amiante chrysotile comme pour les amphiboles) paraît corrélée avec la sévérité de la fibrose asbestosique chez les travailleurs exposés (Roggli *et al.*, 1992c).

Churg *et al.* (1989) observent une proportion croissante de fibres courtes dans le parenchyme pulmonaire de mineurs de chrysotile, en fonction du degré de fibrose. Ceci pourrait signifier que les fibres courtes jouent un rôle dans le développement de la fibrose. Cependant, la fibrose en elle-même retarde la clairance pulmonaire des particules et son impact a des chances d'être maximum sur les fibres les mieux épurées, c'est-à-dire les courtes. L'observation de Churg peut donc s'expliquer aussi par l'effet fibrosant des seules fibres longues. Chez les mineurs de chrysotile du Québec, cet auteur (Churg *et al.*, 1993b) a observé que la fibrose pulmonaire (comme d'ailleurs le mésothéliome malin et la fibrose des voies aériennes) était liée à une concentration pulmonaire élevée en trémolite. Le même auteur, chez des sujets exposés aux amiantes chrysotile et amosite en chantiers navals, confirme que la fibrose pulmonaire est liée à une forte rétention pulmonaire d'amosite mais pas au degré de rétention de l'amiante chrysotile ou trémolite (Churg *et al.*, 1994). En comparant l'intensité de la réaction fibreuse pulmonaire locale avec le type de fibre retenu dans le poumon au même site, il en déduit que l'amiante chrysotile serait moins fibrogène que les amphiboles, la différence étant toutefois peu marquée. Il est cependant difficile de conclure qu'il existe un effet différent selon le type d'amiante à partir des données de concentrations pulmonaires en fibres, car on sait que le chrysotile est éliminé des poumons beaucoup plus rapidement que les fibres d'amphiboles, et que la charge pulmonaire en fibres n'est pas un marqueur valide de l'exposition à l'amiante sur une longue période. On reprendra cette discussion plus loin, à propos du rôle respectif du chrysotile et des amphiboles vis-à-vis du risque de cancer (voir chapitre 10).

2.2. Signes cliniques

Beaucoup de sujets atteints d'asbestose sont asymptomatiques. Pour d'autres, après une période cliniquement muette, les premiers symptômes de l'asbestose apparaissent progressivement sous forme d'une dyspnée à l'effort et d'une toux sèche.

Les signes physiques comportent l'apparition de râles crépitants initialement perçus à l'auscultation à la fin de l'inspiration et aux bases pulmonaires, puis s'étendent progressivement à l'ensemble de l'inspiration et à l'ensemble du thorax. L'analyse informatisée des bruits auscultatoires permettrait d'améliorer la sensibilité et la spécificité de l'examen clinique par la mise en évidence de râles crépitants de milieu et fin d'inspiration bien corrélés avec les données du scanner en haute résolution (Al Jarad *et al.*, 1993).

Dans les formes sévères, la dyspnée s'aggrave de plus en plus, et l'insuffisance respiratoire peut évoluer vers une hypoxémie permanente, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et éventuellement au décès.

L'hippocratisme digital est une manifestation rare et tardive de la maladie.

2.3. Signes radiologiques

2.3.1. Radiographie pulmonaire standard

Aspect radiographique de l'asbestose

L'asbestose se manifeste par un syndrome interstitiel qui accentue très progressivement la trame vasculaire pulmonaire : petites opacités irrégulières et plutôt linéaires observées surtout aux bases pulmonaires, dont le nombre s'accroît avec la sévérité de l'atteinte interstitielle. Certaines formes évoluées se caractérisent par des images plus épaisses délimitant des espaces clairs, prenant l'aspect dit « en rayon de miel ».

Un tel syndrome interstitiel, isolé, n'est nullement spécifique d'une asbestose, mais sa constitution lente, sa prédominance basale, et surtout son association (inconstante) aux manifestations pleurales d'exposition à l'amiante, sont évocatrices.

Une atteinte préférentielle des lobes supérieurs, quoique rare, est possible (Hillerdal, 1990).
Standardisation de l'interprétation des radiographies

La classification internationale des pneumoconioses proposée par le B.I.T. (International Labour Office 1980) permet de standardiser la lecture des clichés tant en ce qui concerne la forme des petites opacités, observées sur un cliché standard de face, qu'en ce qui concerne leur nombre.

Selon la largeur des petites opacités, on utilise les lettres s, t, u, avec les conventions suivantes :

s = largeur n'excédant pas environ 1,5 mm
t = largeur comprise approximativement entre 1,5 mm et 3 mm
u = largeur comprise approximativement entre 3 mm et 10 mm

Selon l'abondance des petites opacités, la détermination de la catégorie attribuée au cliché se fait par comparaison avec les clichés types fournis par le B.I.T.

On décrit ainsi une échelle d'abondances à 12 degrés reflétant une progression continue depuis l'absence de petites opacités jusqu'à la catégorie la plus avancée : 0/-, 0/0, 0/1, 1/0, 1/1, 1/2, 2/1, 2/2, 2/3, 3/2, 3/3, 3/ + .

Pour décrire l'étendue des anomalies, une grille schématisant six zones radiologiques pulmonaires (supérieure, médiane et inférieure, droites et gauches) est utilisée.
Limites de la radiographie pulmonaire standard

Il est clair cependant qu'une asbestose histologiquement confirmée peut parfaitement être radiographiquement muette, notamment lorsque les lésions pulmonaires d'asbestose sont encore discrètes. Rockoff *et al.* (1988) et Gefter *et al.* (1988) estiment que 10 à 20 % des asbestoses seraient ainsi méconnues, même avec la méthode BIT de lecture.

Un diagnostic d'asbestose peut être porté à tort, notamment lorsqu'existent des images pleurales qui peuvent gêner l'interprétation (Gefter *et al.,* 1988).

La constatation de petites opacités interstitielles pulmonaires compatibles avec une asbestose est plus fréquente chez les sujets fumeurs que chez les non fumeurs. Ce « facteur tabac » n'a pas de conséquence dans une population non exposée aux particules minérales (Castellan *et al.,* 1985). Il doit cependant être pris en compte lors de l'étude de populations professionnellement exposées à l'amiante, où le tabagisme paraît intervenir de façon synergique avec cette exposition dans le développement de petites opacités parenchymateuses (Barnhart *et al.,* 1990, Becklake, 1991, Blanc, 1991, Delclos *et al.,* 1990, Ducatman *et al.,* 1990, Kilburn *et al.,* 1992, Welch *et al.,* 1994). Il semble que cet effet du tabagisme, d'ampleur modérée et de physiopathologie incertaine, soit plus parlant en cas d'image interstitielle de faible degré (Hnizdo *et al.,* 1988).

L'âge et l'obésité seraient des facteurs moins déterminants dans l'apparition de petites opacités interstitielles (Sluis-Cremer *et al.,* 1989a).

La lecture des radiographies standard, même selon la méthode de lecture proposée par le BIT, n'est enfin pas exempte de variations intra-lecteurs et inter-lecteurs, mais elle reste, malgré ses limites, et compte tenu du coût du scanner, un outil irremplaçable pour le dépistage de l'asbestose (Becklake, 1991, McLoud, 1992).

Evolution des images radiographiques d'asbestose

Même plus de 20 ans après une exposition intense mais brève à l'amiante amphibole, la progression des images interstitielles a pu être confirmée (Cookson *et al.,* 1986b, Ehrlich *et al.,* 1992).

Chez les mineurs d'amiante amphibole, suivis sur 8 ans, l'évolution des petites opacités vers l'aggravation se poursuit sans grande différence chez les sujets qui ont cessé toute exposition, et chez ceux qui continuent d'être exposés. Cette aggravation se manifeste également chez des sujets « faiblement » exposés (durée d'exposition < 5 ans et/ou moins de 5 fibres/ml années) (Sluis-Cremer 1991) comme si une progression inexorable était la règle, dès lors qu'une dose initiale suffisante est atteinte.

Chez les ouvriers de l'amiante-ciment essentiellement exposés au chrysotile, la même constatation a été faite lors d'un suivi radiologique de 5 ans : aggravation comparable selon la poursuite ou non de l'exposition. (Finkelstein *et al.,* 1984).

2.3.2. Scanner thoracique

Sans améliorer la spécificité des images pulmonaires (Bergin *et al.,* 1994), sauf en révélant éventuellement de discrètes lésions pleurales asbestosiques méconnues sur le cliché standard, le scanner thoracique accroît la sensibilité du dépistage de l'asbestose (Lynch, 1995). Il doit être réalisé en coupes millimétriques et en haute résolution.

Sémiologie tomodensitométrique

A côté des images évoluées, bien précisées par le scanner, différentes images d'asbestose débutante ont ainsi été décrites : épaississement des septa interlobulaires, lignes courtes intra-

lobulaires (« centri lobular cores ») ou sous-pleurales, lignes curvilinéaires sous-pleurales, images en rayon de miel, bandes parenchymateuses, et opacités parenchymateuses en verre dépoli (Gamsu *et al.,* 1995, Staples 1992).

Les études de corrélation entre aspect tomodensitométrique et anatomo-pathologie sont limitées. Elles confirment la relation entre les lésions débutantes de fibrose sous-pleurale et les aspects d'opacités punctiformes ou ramifiées de même localisation. L'image de ligne curvilinéaire sous-pleurale paraît résulter de la confluence de lésions de fibrose péri-bronchiolaire, tandis que l'aspect en verre dépoli est plutôt en rapport avec l'épaississement des parois alvéolaires et des septa interlobulaires (Akira *et al.,* 1990, Gamsu *et al.,* 1995). Traduisant autant l'œdème que la fibrose, l'aspect de verre dépoli serait plus fréquent dans les fibroses interstitielles pulmonaires primitives que dans l'asbestose. Les bandes parenchymateuses, en revanche, concerneraient plutôt la pathologie de l'amiante mais ne seraient pas strictement équivalentes aux lésions interstitielles diffuses de l'asbestose (Al Jarad *et al.,* 1992a, Gamsu *et al.,* 1995).

Ont été décrits également des aspects de densité gravi-dépendante sous-pleurale, peu spécifiques, et la présence possible de nodules sous-pleuraux, ainsi que de distorsions de l'architecture des lobules pulmonaires secondaires (Al Jarad *et al.,* 1992a, Gamsu *et al.,* 1995, Lynch 1995).

Intérêts et limites du scanner

La meilleure sensibilité du scanner thoracique, par rapport à la radiographie pulmonaire standard, pour le diagnostic de l'asbestose est confirmée par tous les auteurs, et les différentes anomalies tomodensitométriques attribuées à l'asbestose s'avèrent, dans diverses études, corrélées tantôt à des paramètres d'altération fonctionnelle respiratoire, tantôt à des paramètres d'exposition (Aberle *et al.,* 1988, Neri *et al.,* 1994, Oksa *et al.,* 1994). Cependant de telles images, dans leurs formes débutantes, peuvent être observées chez des sujets exposés à l'amiante mais indemnes de toute altération fonctionnelle respiratoire. La question de leur signification pathologique et pronostique reste alors posée, et peut avoir une conséquence médico-légale éventuellement importante (McLoud 1995).

D'autre part, il n'existe pas actuellement de méthode standardisée pour l'interprétation du scanner, même si des scores tomodensitométriques sont proposés (Al Jarad *et al.,* 1992b, Gamsu *et al.,* 1995), et si certaines techniques telles que les estimations automatisées de densité pulmonaire paraissent prometteuses pour une évaluation objective du degré d'atteinte interstitielle (Hartley *et al.,* 1994).

Enfin une image normale en tomodensitométrie haute résolution n'exclut pas la possibilité d'une asbestose histologique (Gamsu *et al.,* 1995)

L'influence du tabagisme sur l'image interstitielle ne paraît pas aussi évidente sur l'examen tomodensitométrique que sur la radiographie standard (McLoud 1995), mais ceci reste à confirmer. Un avantage du scanner est de révéler et de quantifier l'emphysème centro-lobulaire, non exceptionnel lorsque le tabagisme s'associe à l'exposition asbestosique.

2.4. Exploration fonctionnelle respiratoire

La fibrose pulmonaire liée à l'inhalation d'amiante se traduit, dans les formes évoluées, par une réduction des volumes pulmonaires, une altération de la diffusion de l'oxyde de carbone et, plus précocement, par une diminution des compliances pulmonaires (Browne 1994).

2.4.1. Altération de la capacité vitale

Dans une importante étude transversale d'ouvriers de l'isolation, très souvent porteurs d'images radiologiques interstitielles (image ≥ 1/0 chez 60 % des sujets) l'altération de la capacité vitale s'avère proportionnelle au degré de fibrose pulmonaire estimé selon le BIT, après ajustement sur le tabagisme (Miller *et al.,* 1992). Ceci a été observé également chez des ouvriers de la production d'amiante chrysotile ayant beaucoup moins souvent d'images interstitielles (Becklake *et al.,* 1970), dans une cohorte d'ouvriers du bâtiment exposés à l'amiante (Robins *et al.,* 1988), et dans une cohorte d'ouvriers de la construction navale et du bâtiment (Kilburn *et al.,* 1989).

Mais ces études révèlent qu'une atteinte de la CVF (capacité vitale fonctionnelle) est souvent déjà présente chez les sujets à radiographie pulmonaire normale.

Par ailleurs, lorsque des anomalies pleurales bénignes sont associées au syndrome interstitiel, la sévérité de l'atteinte de la CVF serait accrue (Miller *et al.,* 1994).

En général, aucune différence fonctionnelle significative ne distingue les degrés 0/1 comparés à 1/0.

Enfin le tabagisme est un facteur aggravant l'altération de la CVF (Miller *et al.*, 1992).

2.4.2. Trouble ventilatoire obstructif

Un trouble ventilatoire obstructif portant sur le rapport VEMS/CVF (volume expiratoire maximum seconde /CVF) et sur le débit expiratoire maximum 25-75, accompagne aussi les atteintes radiologiques pulmonaires. Comme la diminution de la CVF, il est plus marqué chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, et plus important lorsque des lésions pleurales (surtout diffuses) sont associées à l'atteinte interstitielle pulmonaire (Kennedy *et al.,* 1991, Kilburn *et al.,* 1991, Miller *et al.,* 1994). Cependant, il paraît concerner plutôt les atteintes de faible degré, et disparaît pour les degrés d'atteinte radiologique plus importants, la diffusion de la fibrose s'exprimant alors plus par une restriction des volumes (Miller *et al.,* 1992).
L'interprétation du trouble ventilatoire obstructif périphérique observé chez les travailleurs de l'amiante est controversée : il peut en effet être l'expression directe des lésions asbestosiques péri-bronchiolaires précoces, mais il s'intègre également dans les conséquences bronchiolaires non spécifiques de l'exposition aux aérocontaminants particulaires et gazeux de toutes sortes, présents dans l'environnement professionnel ou extra-professionnel (et notamment tabagique).

2.4.3. Evolution des anomalies fonctionnelles

Les études fonctionnelles respiratoires longitudinales portent généralement sur des périodes de suivi relativement limitées et ne fournissent pas de données très convaincantes sur la relation entre les paramètres d'exposition à l'amiante et le degré de décroissance annuelle des principaux paramètres fonctionnels (Jones *et al.,* 1989).

Il semble cependant que les sujets atteints d'une fibrose pulmonaire radiologiquement confirmée ont une diminution annuelle de la CVF et/ou du VEMS plus importante que les sujets à radiographie pulmonaire normale (Nakadate 1995, Rom 1992, Schwartz *et al.,* 1994).

3. Relation entre cancer du poumon et asbestose pulmonaire

Cette interrogation pose non seulement des problèmes mécanistiques mais également des problèmes socio-économiques et médico-légaux, dans la mesure où dans certains pays, le cancer du poumon n'est indemnisé comme maladie professionnelle chez des travailleurs antérieurement exposés à l'amiante que s'il est associé à une asbestose pulmonaire et/ou pleurale.

3.1. Données animales

Davis et Cowie (1990) ont fait une revue de la plupart des études chez les rongeurs où l'inhalation de différents types de fibres avait provoqué des tumeurs pulmonaires. Dans toutes ces études un certain degré de fibrose pulmonaire a été noté et l'intensité de la fibrose était compatible avec la notion d'une dose. Les études RCC récentes par inhalation chez le rat où la fibrose pulmonaire histologique était quantifié au moyen de l'échelle de Wagner ont apporté des données quantitatives très significatives : les tumeurs pulmonaires n'étaient observées que chez les animaux où il existait déjà des lésions histologiques de fibrose pulmonaire plus ou moins avancée (McConnell, 1994). Cette association ou séquence événementielle entre fibrose et cancer pulmonaire a été également observée chez les rongeurs exposés expérimentalement par inhalation à la silice (Pairon *et al.*, 1991).

Si de telles études chez les rongeurs exposés aux fibres minérales (bien que non construites pour vérifier cette hypothèse) ont apporté de forts arguments en faveur de liens pathogéniques séquentiels entre inflammation alvéolaire-fibrose interstitielle-cancer pulmonaire, les données biologiques susceptibles de conforter cette hypothèse sont encore assez limitées.

Néanmoins, certains résultats expérimentaux pourraient expliquer cette chronologie, la fibrogenèse étant associée à la libération par le macrophage alvéolaire de différents médiateurs pro-inflammatoires (PDGF, TGF-ß) impliqués dans une succession d'événements moléculaires susceptibles de favoriser une prolifération tumorale de cellules épithéliales bronchiques et pulmonaires déjà transformées (Rom *et al.*, 1991, Mossman, 1994, Donaldson *et al.*, 1993).

Comme les fibres d'amiante se comportent in vitro comme un carcinogène complet, on peut admettre qu'elles sont capables d'initier un cancer au niveau des cellules pulmonaires, la réaction fibrosante et les cofacteurs cancérogènes comme la fumée de cigarette ne faisant qu'amplifier et accélérer les étapes de la cancérisation pulmonaire.

3.2. Données chez l'homme

Les données chez l'homme concernant les relations entre asbestose pulmonaire et cancer du poumon sont assez contradictoires (Bignon *et al.*, l991). Classiquement, on considérait que le cancer du poumon ne survenait que chez les sujets atteints d'asbestose pulmonaire, comme si celle-ci était une condition préalable indispensable à la cancérogenèse pulmonaire (Kipen *et al.*, 1987, Hughes et Weill, 1991). Ceci est vrai pour les cohortes anciennes où les niveaux élevés d'exposition généraient habituellement une fibrose pulmonaire radiologiquement identifiable. Plusieurs études ont remis en question ce postulat. Ainsi, dans une cohorte de travailleurs d'amiante textile étudiée par Peto *et al.* (1985), le seuil d'exposition cumulée à l'amiante exprimée en fibres/ml x années pour la survenue du cancer du poumon était nettement inférieur à ce qu'il est pour l'asbestose pulmonaire clinique (râles crépitants). Plus récemment, Wilkinson *et al.* (1995) ont montré que chez des sujets exposés à l'amiante le cancer du poumon pouvait s'observer sans fibrose pulmonaire radiologique préalable. Il faut cependant faire une réserve, car toutes les études disponibles souffrent de la faiblesse du diagnostic de fibrose pulmonaire, reposant essentiellement sur la classification radiologique du Bureau International du Travail, BIT). Seules pourraient aider à mieux comprendre ce problème la tomodensitométrie thoracique et/ou une étude anatomopathologique minutieuse des pièces d'exérèse pulmonaire à distance du siège de la tumeur pulmonaire.

B- FIBROSES PLEURALES D'ORIGINE ASBESTOSIQUE

1. Généralités

Deux types de fibrose pleurale doivent être distingués à la fois sur le plan anatomique et sur le plan physiopathologique : les épaississements pleuraux diffus et leurs lésions d'accompagnement d'une part, les épaississements circonscrits ou plaques fibrohyalines d'autre part. Cette distinction est également justifiée sur le plan clinique car le retentissement fonctionnel est différent.

1.1. Fibroses pleurales diffuses et atélectasies rondes

Ce cadre regroupe des affections pleuro-parenchymateuses qui sont plus rares que les plaques pleurales fibrohyalines.

1.1.1. Pleurésies asbestosiques bénignes

Il s'agit de pleurésies exsudatives subaiguës, peu fréquentes dans l'ensemble, qui s'observent chez les travailleurs exposés à l'amiante dans environ 5 % des cas (Gaensler *et al.,* 1971, Hillerdal *et al.,* 1987, Stephens *et al.,* 1987). Elles surviennent volontiers chez des sujets jeunes, 10 à 15 ans après le début de l'exposition à l'amiante. Elles sont fréquemment asymptomatiques, assez souvent récidivantes et parfois à bascule. Elles peuvent laisser derrière elles une symphyse pleurale, responsable d'un trouble ventilatoire restrictif (Lilis *et al.,* 1988).

1.1.2. Epaississements pleuraux diffus

Les épaississements pleuraux diffus sont caractérisés sur le plan anatomique par une atteinte initiale de la plèvre viscérale avec souvent secondairement une symphyse des deux feuillets pleuraux. ils réalisent un épaississement tissulaire non spécifique constitué de collagène dense et de cellules inflammatoires diverses, avec disparition du revêtement mésothélial. Leur siège concerne le plus souvent les zones postéro-inférieures du thorax, avec une extension possible vers les principales scissures (Craighead *et al.,* 1982, Greenberg, 1992) Ils succèdent habituellement à des pleurésies bénignes, peu abondantes et peu symptomatiques, donc volontiers méconnues (Epler *et al.,* 1982, McLoud *et al.,* 1985) et sont souvent associés à une fibrose parenchymateuse sous pleurale (Becklake, 1982, Stephens *et al.,* 1987). Volontiers unilatéral, l'épaississement, lorsqu'il est consécutif à un épanchement, s'étend dans l'angle costo-phrénique.

1.1.3 Atélectasies par enroulement ou atélectasies rondes (AR)

Cette anomalie pleuro-parenchymateuse, décrite initialement par Blesovsky (1966) en association avec l'exposition à l'amiante, se caractérise anatomiquement par une lésion dense, arrondie, d'allure tumorale, réalisée par une atélectasie sous-pleurale. Si la plupart des AR observées actuellement sont associées à une exposition évidente à l'amiante, certaines AR ont été décrites en l'absence de rétention pulmonaire significative d'amiante (ce qui n'exclut pas l'existence d'une exposition antérieure à l'amiante).

Le caractère bénin de cette lésion est difficile à préciser avec les seules données radiologiques, même avec l'aide de la scanographie thoracique. Elle est souvent confondue avec un cancer périphérique, le diagnostic étant corrigé à l'intervention chirurgicale avec examen anatomo-pathologique extemporané. Certains critères radiologiques devraient permettre un diagnostic préopératoire, notamment à partir de la scanographie. Les critères proposés par Gevenois *et al.* (1991) sont les suivants *:*

- masse parenchymateuse arrondie ou ovalaire au contact de la plèvre ;

- épaississement pleural au contact d'une opacité arrondie ;

- angle aigu entre la masse parenchymateuse et la paroi.

Par ailleurs, le parenchyme voisin est souvent modifié avec des bandes fibreuses ou des aspects en « pieds de corneille ».

Plusieurs aspects morphologiques sur la tomodensitométrie à haute résolution doivent suggérer la bénignité : image d'enroulement ou en forme de lentille ou de queue de comète, perte de volume, et contiguïté avec un épaississement pleural diffus accompagné d'un comblement de l'angle costo-diaphragmatique (Gevenois *et al.,* l991). La présence de ces signes très suggestifs et le suivi régulier des patients doivent permettre d'éviter une thoracotomie ou une thoracoscopie.

1.2. Plaques pleurales pariétales

Ce sont les lésions pleurales les plus fréquemment observées en relation avec l'amiante. Il s'agit de plages circonscrites de tissu conjonctif riche en collagène fortement hyalinisé (plaques fibrohyalines) qui ont tendance à se calcifier secondairement. De couleur blanche, ivoire ou gris perle, elles siègent presque exclusivement sur le feuillet pariétal de la plèvre, encore que des plaques du feuillet viscéral aient été décrites au niveau des scissures interlobaires. Leur épaisseur varie de quelques millimètres à un centimètre ou plus. Elles sont habituellement bilatérales. Elles se distribuent parallèlement aux arcs costaux. Leurs sièges de prédilection sont : la paroi thoracique postérieure et latérale entre la 5ème et la 8ème côte ; la paroi thoracique antéro-latérale entre la 3ème, et la 5ème côte ; le diaphragme dans sa portion centrale, à la jonction musculo-tendineuse. Elles respectent les sommets et les sinus costodiaphragmatiques. Rares sur la plèvre médiastinale, elles siègent parfois sur la surface pleurale du péricarde.

Les mécanismes physiopathologiques demeurent en grande partie hypothétiques. Tous les types d'amiante peuvent être associés à la formation de plaques pleurales, mais plus fréquemment les amphiboles. Elles surviennent environ 15 ans après le début de l'exposition à l'amiante ; leur fréquence et leur densité radiologique augmentent avec le temps écoulé depuis le début de l'exposition, comme si la dose cumulée jouait un rôle. Néanmoins, les plaques pleurales, quelle que soit leur évolution (hyalinose ou calcification), ne sont pas corrélées avec l'intensité, la fréquence ou la durée de l'exposition à l'amiante, ni avec la charge alvéolaire en amiante.

Les plaques pleurales sont souvent difficiles à identifier sur la radiographie thoracique standard, surtout à la période initiale, avant toute calcification. De faux aspects peuvent être réalisés par les insertions musculaires et par la graisse sous-pleurale (Sargent *et al.,* 1984). L'utilisation d'incidences obliques n'est pas recommandée, car elle est responsable de faux positifs, mis en évidence au moyen de la tomodensitométrie (Ameille *et al.,* 1993). On voit donc l'intérêt, pour leur dépistage, de la tomodensitométrie qui, de plus, permet de différencier plaques pleurales et épaississements pleuraux diffus.

Sur les radiographies thoraciques standard de face, la classification internationale du Bureau International du Travail distingue les épaississements circonscrits (correspondant aux plaques pleurales) des épaississements diffus (correspondant aux symphyses pleurales). Ces derniers sont en général associés à un comblement des culs de sac pleuraux correspondants.

2. Pronostic des lésions pleurales non tumorales de l'amiante

2.1. Retentissement fonctionnel de la fibrose pleurale asbestosique

Il importe de distinguer le retentissement fonctionnel des plaques et celui des épaississements diffus. Malheureusement les études publiées ne permettent pas toujours d'évaluer

indépendamment le retentissement des unes et des autres. D'autre part les critères radiologiques retenus par les auteurs pour différencier plaques pleurales et épaississements pleuraux diffus varient d'une publication à l'autre, en raison des imprécisions de la classification BIT 1980 des radiographies de pneumoconioses, s'agissant des lésions pleurales.

2.1.1. Epaississements pleuraux diffus

Toutes les études traitant de la fonction ventilatoire de sujets présentant un épaississement pleural diffus montrent que ce type de fibrose pleurale est associé à une diminution des volumes pulmonaires (Mc Gavin *et al.*, 1984, Wright *et al.*, 1980, Miller *et al.*, 1983, Rosenstock *et al.*, 1988, Schwartz *et al.*, 1990a), y compris lorsque les facteurs de confusion sont pris en compte : fibrose parenchymateuse (Rosenstock *et al.*, 1988, Schwartz *et al.*, 1990a), âge et tabagisme (Schwartz *et al.*, 1990a). Une diminution de la compliance pulmonaire est une conséquence également observée (Valkila *et al.*, 1995). Le retentissement fonctionnel peut être très important (Miller *et al.*, 1983), mais ne parait pas s'aggraver nécessairement avec les années (Yates *et al.*, 1996).

2.1.2. Plaques pleurales

Le retentissement fonctionnel des plaques pleurales est beaucoup plus controversé. Pour certains les plaques seraient le simple témoin d'une exposition passée à l'amiante et n'induiraient pas d'altération des paramètres ventilatoires (Ohlson *et al.*, 1984, 1985, Marcus *et al.*, 1987). En revanche de nombreuses publications, notamment les plus récentes, objectivent une réduction significative, quoique faible, de la capacité vitale chez les travailleurs porteurs de plaques pleurales (Rosenstock *et al.*, 1988, Schwartz *et al.*, 1990, Hjolrtsberg *et al.*, 1988, Hedenstierna *et al.*, 1981, Britton, 1982, Fridiricksson *et al.*, 1991, Kilburn *et al.*, 1990, Bourbeau *et al.*, 1990, Lilis *et al.*, 1991). Selon Schwartz *et al.* (1990a), le retentissement fonctionnel des plaques pleurales serait deux fois moins important que celui des épaississements pleuraux diffus.

2.1.3. Mécanismes des anomalies fonctionnelles respiratoires

Deux hypothèses principales, non exclusives l'une de l'autre, ont été proposées pour expliquer les anomalies fonctionnelles associées à l'existence d'une fibrose pleurale (Schwartz 1991).
La première est celle d'une « inflammation » parenchymateuse et/ou d'une asbestose inapparente sur le cliché thoracique en incidence postéro-antérieure.

Dans les études concernant le retentissement fonctionnel de la fibrose pleurale asbestosique, l'intégrité du parenchyme pulmonaire n'est établie que par l'enregistrement des petites opacités, conformément à la classification BIT 1980 des radiographies de pneumoconiose (ILO, 1980). Or, la comparaison des données anatomiques et radiologiques a montré que les radiographies thoraciques méconnaissent fréquemment des fibroses parenchymateuses (Kipen *et al.*, 1987, Gaensler *et al.*, 1972). De nombreuses fibroses parenchymateuses, inapparentes sur un cliché standard ont également été objectivées par des examens tomodensitométriques en haute résolution (Gevenois *et al.*, 1994, Staples *et al.*, 1989, Al Jarad *et al.*, 1993, Neri *et al.*, 1994).

L'hypothèse d'une fibrose parenchymateuse inapparente est étayée par le fait que dans certaines études, l'amputation des volumes pulmonaires est associée à une diminution de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone (Oliver *et al.*, 1988, Fridiricksson *et al.*, 1991) ou de la compliance statique (Fridiricksson *et al.*, 1991). De plus, des lavages broncho-alvéolaires réalisés chez des patients porteurs d'une fibrose pleurale, en apparence isolée sur le cliché thoracique, ont révélé l'existence d'une alvéolite lymphocytaire témoignant d'une atteinte du poumon profond (Wallace *et al.*, 1989, Schwartz *et al.*, 1990b).

La seconde invoque la responsabilité directe de la fibrose pleurale par limitation de l'expansion pulmonaire et augmentation du travail ventilatoire.

En faveur de cette hypothèse on peut retenir le fait que dans plusieurs études, une corrélation inverse significative a été démontrée :

- d'une part, entre la capacité vitale et la taille des lésions pleurales évaluée par leur étendue et leur épaisseur sur le cliché thoracique en incidence postéro-antérieure (Schwartz *et al.*, 1990a, Bourbeau *et al.*, 1990, Broderick *et al.*, 1992) ;

- d'autre part, entre la capacité pulmonaire totale et le volume de la fibrose pleurale calculé à partir de la reconstruction tridimensionnelle des images obtenues par tomodensitométrie haute résolution chez 29 patients (Schwartz *et al.*, 1993).

2.2. Plaques pleurales et cancer du poumon

L'analyse des relations entre plaques pleurales et cancer du poumon suscite plusieurs interrogations :

- Les sujets porteurs de plaques pleurales asbestosiques ont-ils un risque accru de cancer bronchique comparativement à des sujets non exposés ?

- Si oui, les sujets porteurs de plaques pleurales asbestosiques isolées (c'est-à-dire sans fibrose pulmonaire décelable par les examens radiographiques) ont-ils un risque accru de cancer bronchique comparativement à des sujets non exposés ?

- A exposition identique à l'amiante, les sujets porteurs de plaques pleurales ont-ils un risque accru de cancer bronchique comparativement aux sujets indemnes de plaques ?

Une revue critique de la littérature de langue anglaise faite par Weiss (1993) consacrée à l'étude des relations plaques pleurales-cancer pulmonaire a été publiée. Six études de cohortes, 4 études cas-témoins et 3 études autopsiques ont été analysées.

Parmi les 6 études de cohortes, deux révèlent une surmortalité significative par cancer bronchique chez des ouvriers de chantiers navals britanniques porteurs de plaques comparativement à la population de référence. Les facteurs de confusion et notamment le tabagisme ne sont pas pris en compte dans ces 2 études. Par ailleurs, l'état du parenchyme pulmonaire n'est pas mentionné dans l'étude de Fletcher (cf Weiss, 1993). Les 4 autres études de cohorte n'objectivent pas de surmortalité significative par cancer pulmonaire chez les sujets porteurs de plaques sans atteinte parenchymateuse. Parmi les 4 études cas-témoins analysées, seule celle réalisée par Hillerdal (1980) en Suède, montre une prévalence significativement plus grande de plaques chez les cas (cancer) que chez les témoins. Malheureusement aucun facteur de confusion (âge, sexe, tabac) n'est contrôlé. Aucune des 3 études autopsiques analysées par Weiss n'apporte d'arguments en faveur d'un excès de cancer chez les porteurs de plaques pleurales.

Deux publications non analysées par Weiss doivent également être mentionnées :

- L'étude de Harber (Harber *et al.*, 1987) diffère des autres études cas-témoins car les cas et les témoins étaient exposés à l'amiante. Ils provenaient d'une cohorte de travailleurs exposés à l'amiante, le plus souvent dans des chantiers navals. Cas (cancer) et témoins (absence de cancer) ont été appariés individuellement sur l'âge, la race, le statut tabagique, le nombre de paquets-années et la durée d'exposition à l'amiante. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes quant à la présence de plaques pleurales. Le petit nombre de patients limite la portée de cette étude.

- L'étude de Hillerdal (Hillerdal, 1994) concerne une cohorte de 1596 hommes du comté d'Upsala en Suède porteurs de plaques pleurales diagnostiquées à l'occasion d'un dépistage systématique. Une exposition professionnelle à l'amiante a été retrouvée par l'interrogatoire chez 88,7 % des sujets. Au cours du suivi de la cohorte (16369 personnes-années), 50 cancers bronchiques ont été diagnostiqués alors que 32,1 cas étaient attendus après prise en compte du tabagisme (0/E = 1,6 ; IC 95 % : 1,16 - 2,05). Chez les sujets indemnes de fibrose parenchymateuse radiologique, 41 cancers bronchiques ont été observés contre 28,2 attendus (0/E : 1,4 ; IC 95 % : 1,04 - 1,97). Chez les sujets ayant des signes radiologiques de fibrose parenchymateuse (petites opacités ≥ 1/6), 9 cancers bronchiques ont été observés contre 3,9 attendus (0/E : 2,3 ; IC 95 % : 1,05 - 4,38).

Au total :

- Lorsque l'on considère des populations non sélectionnées de sujets porteurs de plaques pleurales incluant des sujets présentant des signes radiologiques de fibrose pulmonaire, un excès de cancer bronchique est parfois observé (Fletcher, 1972).

- En l'absence de fibrose pulmonaire décelable sur la radiographie thoracique, les études de cohorte publiées (Kiviluoto, 1979, Hughes *et al.*, 1991, Sanden *et al.*, 1992, Partanen *et al.*, 1992), à l'exception notable de celle de Hillerdal (1994), ne confirment pas l'hypothèse d'un risque accru de cancer bronchique comparativement à la population générale.

- A exposition à l'amiante comparable, il n'est pas démontré que les sujets porteurs de plaques présentent un excès de risque de cancer bronchique par rapport à des sujets indemnes de plaques (Harber *et al.*, 1987).

Toutefois, aucune des études mentionnées n'est exempte de reproches sur le plan méthodologique (Weiss, 1993, Smith, 1994). Aucune conclusion définitive ne peut être formulée en l'absence d'études comparant l'incidence des cancers bronchiques dans des groupes de patients porteurs de plaques pleurales, versus des groupes contrôle sans plaque pleurale, appariés sur l'exposition à l'amiante, l'âge et les habitudes tabagiques, en l'absence de signes radiologiques de fibrose parenchymateuse (Epstein, 1984).

2.3. Plaques pleurales et cancer des séreuses

Des tumeurs malignes prenant naissance à partir du revêtement cellulaire mésothélial tapissant la surface des séreuses, pleurale, péricardique et péritonéale, ont été obtenues chez les rongeurs avec toutes les variétés d'amiante, et également avec d'autres fibres (érionite, fibres céramiques) à la fois par inhalation et par inoculation intraséreuse. En cas d'exposition par inhalation, il parait de plus en plus acquis que la translocation de fibres au niveau de la plèvre ou du péritoine est l'étape initiale nécessaire au développement de ce type de tumeurs. Pour certains, chez les rongeurs et particulièrement chez le hamster après exposition par inhalation, la fibrose sous mésothéliale serait un préalable au développement du mésothéliome. L'inoculation intrapéritonéale de fibres minérales chez les rongeurs induit en général un granulome macrophagique et fibroblastique au contact d'amas de fibres avec, dans quelques cas, des foyers de tissu conjonctif fibreux sous mésothélial. Quant aux possibles relations entre fibrose et mésothéliome dans ce modèle non physiologique, les extrapolations aux situations *in vivo* chez l'homme ne sont pas interprétables (Collier *et al.*, 1994).

Chez l'homme, la fibrose pleurale est fréquemment observée en relation avec l'exposition à l'amiante. On ne dispose cependant pas de données épidémiologiques permettant d'associer une fibrose pleurale à un risque accru de mésothéliome de la plèvre.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABERLE D, GAMSU G, RAY C. High-Resolution CT of Benign Asbestos-Related Diseases : Clinical and Radiographic Correlation. *AJR*. 1988, **151** : 883-891.

ADAMSON IYR, BOWDEN DH. Response of mouse lung to crocidolite asbestos. I. Minimal fibrotic reaction to short fibres. *J Pathol*. 1987a, **152** : 99-107.

ADAMSON IYR, BOWDEN DH. Response of mouse lung to crocidolite asbestos. II. Pulmonary fibrosis after long fibres. *J Pathol*. 1987b, **152** : 109-117.

AKIRA M, YOKOYAMA K, YAMAMOTO S, HIGASHIHARA T, MORINAGA K, KITA N, MOTIMOTA S, IKEZOE J, KOZUKA T. Asbestosis : high resolution CT-Pathologic correlation. *Radiology*. 1990, **176** : 389-394.

AL JARAD N, STRICKLAND B, BOTHAMLEY G, LOCK S, LOGAN-SINCLAIR R, RUDD RM. Diagnosis of asbestosis by a time expanded wave form analysis, auscultation and high resolution computed tomography : a comparative study. *Thorax*. 1993, **48** : 347-353.

AL JARAD N, STRICKLAND B, PEARSON MC, RUBENS MB, RUDD RM. High resolution computed tomographic assessment of asbestosis and cryptogenic fibrosing alveolitis : a comparative study. *Thorax*. 1992a, **47** : 645-650.

AL JARAD N, WILKINSON P, PEARSON MC, RUDD RM. A new high resolution computed tomography scoring system for pulmonary fibrosis, pleural disease, and emphysema in patients with asbestos related disease. *Br J Ind Med*. 1992b, **49** : 73-84.

AMEILLE J, BROCHARD P, BRECHOT JM, PASCANO T, CHERIN A, RAIX A, FREDY M, BIGNON J. Pleural thickening : a comparison of oblique chest radiographs and high-resolution computed tomography in subjects exposed to low levels of asbestos pollution. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993, **64 :** 545-548.

BARNHART S, THORNQUIST M, OMENN GS, GOODMAN G, FEIGL P, ROSENSTOCK L. The Degree of roentgenographic parenchymal opacities attributable to smoking among asbestos-exposed subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990, **141** : 1102-1106.

BECKLAKE MR, FOURNIER-MASSEY G, MCDONALD JC, SIEMIATYCKI J, ROSSITER CE. Lung function in relation to chest radiographic changes in Quebec asbestos workers. *Bull Physiopathol Respir*. 1970, **6** : 637-659.

BECKLAKE MR. Asbestos related diseases of the lungs and pleura. Current Clinical issue. *Am Rev Respir Dis*. 1982, **126 :** 187-194.

BECKLAKE MR. The epidemiology of asbestosis. *In* : *Mineral fibers and health*, Liddell D, MILLER K (EDS). CRC PRESS, BOCA RATON, FL, 1991, PP 103-119.

BEGIN R, CANTIN A, MASSE S. Influence of continued asbestos exposure on the outcome of asbestosis in sheep. *Exp Lung Res*. 1991, **17** : 971-984.

BEGIN R, CANTIN A, SEBASTIEN P. Chrysotile asbestos exposure can produce an alveolitis whith limited fibrosing activity in a subset of high fibre-retainer susceptible sheep. *Eur Respir J*. 1990, **3** : 81-90.

BEGIN R, MASSE S, GROLEAU S, SEBASTIEN P. Asbestose et atteintes pleurales de l'asbeste. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France), Pneumologie. 6-039-U-10, 1993, 22p.

BEGIN R, MASSE S, ROLA-PLEZCZYNSKI M, BOCTOR M, DRAPEAU G. Asbestos exposure dose - bronchoalveolar milieu response in asbestos workers and the sheep model. *Drug Chem Toxicol*. 1987, **10** : 87-103.

BEGIN R, MASSE S, SEBASTIEN P. Alveolar dust clearance capacity as determinant of individual susceptibility to asbestosis : experimental observations. *Ann Occup Hyg.* 1989a, **33** : 279-282.

BEGIN R, MASSE S, SEBASTIEN P, BOSSE J, ROLA-PLESZCZYNSKI M, BOCTOR M, COTE Y, FABI D, DALLE D. Asbestos exposure and retention as determinants of airway disease and asbestos alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1986, **134** : 1176-1181.

BEGIN R, ROLA-PLESZCZYNSKI M, MASSE S, LEMAIRE I, SIROIS P, BOCTOR M, NADEAU D, DRAPEAU G, BUREAU MA. Asbestos induced injury in the sheep model. The initial alveolitis. *Environ Res.* 1983, **30** : 195-210.

BEGIN R, ROLA-PLESZCZYNSKI M, SIROIS PLEMAIRE I, NADEAU D, BUREAU MA, MASSE S. Early lung events following low-dose asbestos exposure. *Environ Res.* 1981, **26** : 392-401.

BEGIN R, SEBASTIEN P. Excessive accumulation of asbestos fibre in the bronchoalveolar space may be a marker of individual susceptibility to developing asbestosis : experimental evidence. *Br J Ind Med.* 1989b, **46** : 853-855.

BERGIN CJ, CASTELLINO RA, BLANK N, MOSES L. Specificity of High-Resolution CT Findings in Pulmonary Asbestosis : Do Patients Scanned for Other Indications Have Similar Findings ? *AJR*. 1994, **163 :** 551-555.

BIGNON J, BROCHARD P, VOISIN C. Occupational respiratory diseases. Diagnosis and recovery. *Rev Mal Respir*. 1990, **7** : R67-R186.

BLANC P. Cigarette Smoking, Asbestos, and Parenchymal Opacities Revisited. *Ann NY Acad Sci*. 1991, **643** : 133-141.

BLESOVSKY A. The folded lung. *Br J Dis Chest*. 1966, **60** : 19-22.

BOURBEAU J, ERNST P, CHROME J, ARMSTRONG B, BECKLAKE M. The relationship between respiratory impairment and asbestos-related pleural abnormality in an active work force. *Am Rev Respir Dis.* 1990, **142** : 837- 842.

BOZELKA BR, SESTINI P, GAUMER HR, HAMMADY, HEATHER CJ, SALVAGGIO JE. A murine model of asbestosis. *Am J Pathol.* 1983, **112** : 326- 337.

BRITTON MG. Asbestos pleural disease. *Br J Dis Chest.* 1982, **76** : 1-10.

BRODERICK ALJ, FUORTES JA, MERCHANT JA, GALVIN JR, SCHWARTZ DA. Pleural determinants of restrictive lung function and respiratory symptoms in an asbestos-exposed population. *Chest*. 1992, **101** : 684-691.

BRODY AR, HILL LH, ADKINS B, O'CONNOR RW. Chrysotile asbestos inhalation in rats : deposition pattern and reaction of alveolar epithelium and pulmonary macrophages. *Am Rev Respir Dis.* 1981, **123** : 670-679.

BROWNE K. Asbestos-related disorders. *In Occupational Lung Disorders,* Parkes WR (Ed). Butterworth Heinemann, 1994.

CASTELLAN RM, SANDERSON WT, PETERSON MR. Prevalence of radiographic appearance of pneumoconiosis in an unexposed blue collar population. *Am Rev Respir Dis.* 1985, **131** : 684-686.

CHANG LY, OVERBY, BRODY AR, CRAPO JD. Progressive lung cell reaction and extracellular matrix production after a brief exposure to asbestos. *Am J Pathol.* 1988, **131** : 156-170.

CHURG A, VEDAL S. Fiber Burden and Patterns of Asbestos-related Disease in Workers with Heavy Mixed Amosite and Chrysotile Exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, **150** : 663-669.

CHURG A, WRIGHT JL, VEDAL S. Fiber burden and patterns of asbestos-related disease in chrysotile miners and millers. *Am Rev Respir Dis.* 1993, **148** : 25-31.

CHURG A, WRIGHT JL, DE PAOLI L, WIGGS B. Mineralogic correlates of fibrosis in chrysotile miners and millers. *Am Rev Respir Dis.* 1989, **139** : 891-896.

COLLIER CG, MORRIS KJ, LAUNDER KA, HUMPHREYS JA, MORGAN A, EASTES W, TOWNSEND S. The behavior of glass fibers in the rat following intraperitoneal injection. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1994, **20** : S89-S103.

COOKSON W, DE KLERK N, MUSK AW, GLANCY JJ, ARMSTRONG B, HOBBS MS. The natural history of asbestosis in former crocidolite workers of Wittenoom gorge. *Am Rev Respir Dis.* 1986, **133** : 994-998.

CRAIGHEAD JF, ABRAHAM JL, CHURG A, GREEN F, KLEINERMAN J, PRATT PC, SEEMAYER TA, VALLYATHAN V, WEILL H. The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities : diagnostic criteria and proposed grading schema. *Arch Pathol Lab Med.* 1982, **106** : 544-596.

DAVIS JMG, ADDISON J, BOLTON RE, DONALDSON K, JONES AD. The pathogenicity of long versus short fibre samples of amosite asbestos administered to rats by inhalation and intraperitoneal injection. *Br J Exp Pathol.* 1986, **67** : 415-430.

DAVIS JMG, BECKETT ST, BOLTON RE, COLLINGS P, MIDDLETON AP. Mass and number of fibers in the pathogenesis of asbestos-related lung disease in rats. *Br J Cancer*. 1978, **37** : 673-688.

DAVIS JMG, BOLTON RE, DOUGLAS AN, JONES AD, SMITH T. Effects of electrostatic charge on the pathogenicity of chrysotile asbestos. *Br J Ind Med.* 1988, **45** : 292-299.

DAVIS JMG, COWIE HA. The relationship between fibrosis and lung cancer in experimental animals exposed to asbestos and other fibers. *Environ Health Perspect*. 1990, **88** : 305-309.

DELCLOS GL, WILSON RK, BRADLEY BL. Influence of Smoking on Radiographic Profusion and Pleural Changes in Asbestos-Exposed Subjects. *J Occup Med*. 1990, **32** : 577-581.

DONALDSON K, MILLER BG, SARA E, SLIGHT J, BROWN R. Asbestos fiber length-dependent detachment injury to alveolar epithelial cells *in vitro*. : role of a fibronectin-binding receptor. *Int J Exp Pathol.* 1993, **74** : 243-250.

DUCATMAN AM, WITHERS BF, YANG WN. Smoking and Roentgenographic Opacities in US Navy Asbestos Workers. *Chest.* 1990, **97** : 810-813.

EHRLICH R, LILIS R, CHAN E, NICHOLSON WJ, SELIKOFF IJ. Long term radiological effects of short term exposure to amosite asbestos among factory workers. *Br J Ind Med.* 1992, **49** : 268-275.

EPLER GR, MCLOUD TC, GAENSLER EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA.* 1982, **247** : 617-622.

EPSTEIN DM. Pleural plaques. A marker for respiratory tract malignancy ? *Chest.* 1984, **86** : 660-661.

FILIPENKO D, WRIGHT JL, CHURG A. Pathologic changes in the small airways of the guinea pig after amosite asbestos exposure. *Am J Pathol.* 1985, **119** : 273-278.

FINKELSTEIN M and VINGILIS J. Radiographic Abnormalities among Asbestos-Cement Workers. *Am Rev Respir Dis.* 1984, **129** : 17-22.

FLETCHER DE. Mortality study of shipyard workers with pleural plaques. *Br J Ind Med.* 1972, **29** : 142-145.

FRIDIRICKSSON HV, HEDENSTROM H, HILLERDAL G, MALMBERG P. Increased lung stiffness in persons with pleural plaques. *Eur J Respir Dis.* 1991, **62** : 412-424.

GAENSLER EA, CARRINGTON CB, COUTO RC, TOMASIAN A, HOFFMAN L, SMITH AA. Pathological, physiological and radiological correlations in the pneumoconiosis. *Ann NY Acad Sci.* 1972, **200** : 574-607.

GAENSLER EA, KAPLAN AI. Asbestos pleural effusion. *Ann Intern Med.* 1971, **74** : 178-191.

GAMSU G, SALMON CJ, WARNOCK ML, BLANC PD. CT Quantification of Interstitial Fibrosis in Patients with Asbestosis : A Comparison of Two Methods. *AJR.* 1995, **164** : 63-68.

GEFTER MD, WARREN B, EMILY F, CONANT MD. Issues and controversies in the plain-film diagnosis of asbestos-related disorders in the chest. *J Thorac Imag.* 1988, **3** : 11-28.

GEVENOIS PA, DE VUYST P, DEDEIRE S, COSAERT J, VANDE WEYER R, STRUYVON J. Conventional and high-resolution CT in asymptomatic asbestos-exposed workers. *Acta Radiologica.* 1994, **35** : 226-229.

GEVENOIS PA, DE VUYST P, VAN DE WEYER R. Tomodensitométrie des pathologies thoraciques de l'amiante. *Rev Im Med.* 1991, **3** : 471-480.

GREENBERG SD. Benign asbestos-related pleural diseases. *In* : *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*, Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds). Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992, pp 165-187.

HARBER P, MOHSENIFAR Z, OREN A, LEW M. Pleural plaques and asbestos-associated malignancy. *J Occup Med.* 1987, **29** : 641-644.

HARTLEY PG, GALVIN JR, HUNNINGHAKE GW, MERCHANT JA, YAGLA SJ, SPEAKMAN SB and SCHWARTZ DA. High-resolution CT-derived measures of lung density are valid indexes of interstitial lung disease. *J Appl Physiol.* 1994, **76** : 271-277.

Health Effects Institute Asbestos Research (HEI-AR) report : asbestos in public and commercial buildings : a litterature review and synthesis of current knowledge. Health Effects Institute. Cambridge, Ma, 1991.

HEDENSTIERNA G, ALEXANDERSSON R, KOLMODIN-HEDMAN B, SZAMOSI A, TOLLQVIST J. Pleural plaques and lung function in construction workers exposed to asbestos. *Eur J Respir Dis.* 1981, **62** : 111-122.

HILLERDAL G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest.* 1994, **105** : 144-150.

HILLERDAL G. Pleural and parenchymal fibrosis mainly affecting the upper lung lobes in persons exposed to asbestos. *Respir Med*. 1990, **84** : 129-134.

HILLERDAL G. Pleural plaques and risk for cancer in the County of Uppsala. *Eur J Respir Dis*, 1980, **61** (suppl 107) : 111-117.

HILLERDAL G, ÖZESMI M. Benign asbestos pleural effusion : 73 exudates in 80 patients. *Eur J Respir Dis.* 1987, **71** : 113-121.

HIRANO S, ONO M, AIMOTO A. Functional and biochemical effects on rat lung following instillation of crocidolite and chrysotile asbestos. *J Toxicol Environ Health*. 1988, **24** : 27-39.

HNIZDO E, SLUIS-CREMER. Effect of Tobacco Smoking on the Presence of Asbestosis at Postmortem and on the Reading of Irregular Opacities on Roentgenograms in Asbestos-exposed Workers. *Am Rev Respir Dis.* 1988, **138** : 1207-1212.

HUGHES JM, WEILL H. Asbestosis as a precursor of asbestos-related lung cancer : results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med.* 1991, **48** : 229-233.

INTERNATIONAL LABOUR OFFICE. *Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis*. International Labour Office Occupational Safety and Health series n° 22-1980. Geneva Switzerland

JONES RN, DIEM JE, HUGHES JM, HAMMAD YY, GLINDMEYER HW, WEILL H. Progression of asbestos effects : a prospective longitudinal study of chest radiographs and lung function. *Br J Ind Med.* 1989, **46** : 97-105.

KENNEDY SM, VEDAL S, MULLER N, KASSAM A, CHAN-YEUNG M. Lung function and chest radiograph abnormalities among construction insulators. *Am J Ind Med.* 1991, **20** : 673-684.

KILBURN H, WARSHAW RH. Abnormal lung function associated with asbestos disease of the pleura, the lung, and both : a comparative analysis. *Thorax*. 1991, **46** : 33-38.

KILBURN H, WARSHAW RH. Correlation of pulmonary functional impairment with radiographic asbestosis. *Am Rev Respir Dis.* 1989, **139** : A210.

KILBURN H, WARSHAW RH. Severity of Pulmonary Asbestosis as Classified by International Labour Organisation Profusion of Irregular Opacities in 8749 Asbestos-Exposed American Workers. Those Who Never Smoked Compared With Those Who Ever Smoked. *Arch Intern Med.* 1992, **152** : 325-327.

KILBURN KH, WARSHAW R. Pulmonary functional impairment associated with pleural asbestos disease. *Chest.* 1990, **98** : 965-972.

KIMIZUKA G, WANG NS, HAYASHI Y. Physical and microchemical alterations of chrysotile and amosite asbestos in the hamster lung. *J Toxicol Environ Health.* 1987, **21** : 251-264.

KIPEN HM, LILIS R, SUSUKI Y, VALCIUKAS JA, SELIKOFF IJ. Pulmonary histopathological evaluation. *Br J Ind Med.* 1987, **44** : 56-100.

KIVILUOTO R, MEURMAN LO, HAKAMA M. Pleural plaques and neoplasia in Finland. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 31-33.

LEE KP. Lung response to particulates with emphasis on asbestos and other fibrous dusts. *CRC Crit Rev Toxicol.* 1985, **14** : 33-86.

LILIS R, LERMAN Y, SELIKOFF IJ. Symptomatic benign pleural effusions among asbestos insulation workers : residual radiographic abnormalities. *Br J Ind Med.* 1988, **45** : 443-449.

LILIS R, MILLER A, GODBOLD J, CHAN E, SELIKOFF IJ. Radiographic abnormalities in asbestos insulators : effects of duration from onset of exposure and smoling. Relationships of dyspnea with parenchymal and pleural fibrosis. *Am J Ind Med.*1991, **20** : 1-15.

LIPPMAN M. Asbestos exposure indices. *Environ Res.* 1988, 46 : 86-106.

LYNCH DA. CT for Asbestosis : Value and Limitations. *AJR.* 1995, **164** : 69-71.

MARCUS K, JARVHOLM BG, LARSSON S. Asbestos-associated lung effects in car mechanics. *Scand J Work Environ Health.* 1987, **13** : 252.

MCCONNELL EE. Synthetic vitreous fibers- inhalation studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1994, **20** : S22-S34.

MCGAVIN CR, SHEERS. Diffuse pleural thickening in asbestos workers : disability and lung function abnormalities. *Thorax.* 1984, **39** : 604-607.

MCLOUD TC. Conventional radiography in the diagnosis of asbestos-related disease. *Radiol Clin North Am.* 1992, **30** : 1177-1189.

MCLOUD TC. Question and Answer. *AJR.* 1995, **164** : 761-762.

MCLOUD TC, WOODS BO, CARRINGTON CB, EPLER GR, GAENSLER EA. Diffuse pleural thickening in asbestos-exposed population : prevalence and causes. *AJR.* 1985, **144** : 9-18.

MILLER A, LILIS R, GODBOLD J, CHAN E, SELIKOFF IJ. Relationship of pulmonary Function to radiographic interstitial fibrosis in 2,611 long-term asbestos insulators. *Am Rev Respir Dis.* 1992, **145** : 263-270.

MILLER A, LILIS R, GODBOLD J, CHAN E, WU X, SELIKOFF IJ. Spirometric impairments in long-term insulators. Relationships to duration of exposure, smoking and radiographic abnormalities. *Chest*. 1994, **105** : 175-182.

MILLER A, TEIRSTEIN AS, SELIKOFF IJ. Ventilatory failure due to asbestos pleuresy. *Am J Med*. 1983, **75** : 911-919.

MOSSMAN BT. Carcinogenesis and related cell and tissue responses to asbestos : a review. *Ann Occup Hyg*. 1994, **38** : 617-624.

NAKADATE T. Decline in annual lung function in workers exposed to asbestos with and without pre-existing fibrotic changes on chest radiography. *Occup Environ Med*. 1995, **52** : 368-373.

NERI S, ANTONELLI A, FALASCHI F, BORASCHI P, BASCHIERI L. Findings from high resolution computed tomography of the lung and pleura of symptom free workers exposed to amosite who had normal chest radiographs and pulmonary function tests. *Occup Environ Med*. 1994, **51** : 239-243.

OHLSON CG, BODIN L, RYDMAN T, HOGSTEDT C. Ventilatory decrements in former asbestos cement workers : a four year follow-up. *Brit J Ind Med*. 1985, **42** : 612-616.

OHLSON CG, RYDMAN T, SUNDELL T, BODIN L, HOGSTEDT C. Decreased lung function in long-term asbestos cement workers : a cross sectional study. *Am J Ind Med*. 1984, **3** : 359-366.

OKSA P, SUARANTA H, KOSKINEN H, ZITTING A, NORDMAN H. High-resolution computed tomography in the early detection of asbestosis. *Int Arch Occup Environ Health*. 1994, **65** : 299-304.

OLIVER LC, EISEN EA, GREENE RE, SPRINCE NL. Asbestos pleural plaques and lung function. *Am J Ind Med*. 1988, **14** : 649-656.

PAIRON JC, BROCHARD P, JAURAND MC, BIGNON J. Silica and lung cancer : a controversial issue. *Eur Respir J*. 1991, **4** : 730-734

PARTANEN T, NURMINEN M, ZITTINGA, KOSKINEN H, WÜERI M, AHLMAN K. Localized pleural plaques and lung cancer. *Am J Ind Med*. 1992, **22** : 185-192.

ROBINS TG, GREEN MA. Respiratory morbidity in workers exposed to asbestos in the primary manufacture of building materials. *Am J Ind Med*. 1988, **14** : 433-448.

ROCKOFF D, SCHWARTZ A. Roentgenographic Underestimation of Early Asbestosis by Internatinal Labor Organization Classification. Analysis of Data and Probabilities. *Chest*. 1988, **93** : 1088-1091.

ROGGLI VL, BRODY AR. Experimental models of asbestos-related diseases. *In* : *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*, Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds). Little Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992a, pp 257-297.

ROGGLI VL, PRATT PC. Asbestosis in Pathology of asbestos asociated diseases. *In* : *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*, Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds), Little Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992b

ROGGLI VL, PRATT PC, BRODY AR. Analysis of tissue mineral fiber content in pathology of asbestos-associated diseases. *In* : *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*, Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds), Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992c

ROM WN, TRAVIS WD, BRODY AR. Cellular and molecular basis of the asbestos-related diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1991, **143** : 408-422.

ROM WN. Accelerated loss of lung function and alveolitis in a longitudinal study of non-smoking individuals with occupational exposure to asbestos. *Am J Ind Med.* 1992, **21** : 835-844.

ROSENSTOCK L, BARNHART S, HEYER NJ, PIERSON DJ, HUDSON LD. The relationship among pulmonary function, chest roentgenographic abnomalities and smoking status in an asbestos-exposed cohort. *Am Rev Respir Dis.* 1988, **138** : 272.

SANDEN A, JARVHOLM B, LARSSON S, THIRINGER G. The risk of lung cancer and mesothelioma after cessation of asbestos exposure : a prospective cohort study of shipyard workers. *Eur Respir J.* 1992, **5** : 281-285.

SARGENT EN, BOSWELL WD Jr, RALLS WP, MARKOVITZ A. Subpleural fat pads in patients exposed to asbestos : distinction from non-calcified pleural plaques. *Radiology*. 1984, **152** : 273-277.

SCHWARTZ DA. New developments in asbestos-induced pleural disease. *Chest.* 1991, **99** : 191-198.

SCHWARTZ DA, DAVIS CS, MERCHANT JA, BUNN WB, GALVIN JR, VAN FOSSEN DS, DAYTON CS, HUNNINGHAKE GW. Longitudinal changes in lung function among asbestos-exposed workers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, **150** : 1243-1249.

SCHWARTZ DA, FUORTES LJ, GALVIN JR, SCHMIDT LE, LEISTIKOW BN, LAMARTE PP, MERCHANT JA. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1990a, **141** : 321-326.

SCHWARTZ DA, GALVIN JR, DAYTON CS, STANFORD W, MERCHANT JA, HUNNINGHAKE GW. Determinants of restrictive lung function in asbestos-induced pleural fibrosis. *J Appl Physiol.* 1990b, **68** : 1932-1937.

SCHWARTZ DA, GALVIN JR, YAGLA SB, SPEAKMAN SB, MERCHANT JA, HUNNINGHAKE GW. Restrictive lung function and asbestos-induced pleural fibrosis. *J Clin Invest.* 1993, **91** : 2685-2692.

SEBASTIEN P, BEGIN R, MASSE S. Mass number and size of lung fibres in the pathogenesis of asbestosis in sheep. *Br J Exp Pathol.* 1990, **71** : 1-10.
SLUIS-CREMER GK. Asbestos Disease at Low Exposure after Long Residence Time. *Ann NY Acad Sci.* 1991, 182-193.

SLUIS-CREMER GK, HESSEL PA, HNIZDO E. Factors Influencing the Reading of Small Irregular Opacities in a Radiological Survey of Asbestos Miners in South Africa. *Arch Environ Health.* 1989a, **44** : 237-243.

SLUIS-CREMER GK, HNIZDO E. Progression of irregular opacities in asbestos miners. *Br J Ind Med.* 1989b, **46** : 846-852.

SMITH DD. Plaques, cancer and confusion. *Chest.* 1994, **105** : 8-9.

STAPLES CA. Computed tomography in the evaluation of benign asbestos-related disorders. *Radiol Clin North Am*. 1992, **30** : 1191-1207.

STAPLES CA, GAMSU G, RAY CS, WEBB WR. High resolution computed tomography and lung function in asbestos-exposed workers with normal chest radiographs. *Am Rev Respir Dis.* 1989, **139** : 1502-1508.

STEPHENS M, GIBBS AR, POOLEY FD, WAGNER JC. Asbestos induced diffuse pleural fibrosis : pathology and mineralogy. *Thorax.* 1987, **42** : 583-588.

VALKILA EH, NIEMINEN MM, MOILANEN AK, KUUSISTO PA, LAHDENSUO AHS, KARVONEN JI. Asbestos-induced visceral pleural fibrosis reduces pulmonary compliance. *Am J Ind Med*. 1995, **28** : 363-372.

VORWALD AJ, DURKAN TM, PRATT PC. Experimental studies of asbestosis. *Arch Ind Hyg Occup Med*. 1951, **3** : 1-43.

WAGNER JC, BERRY G, SKIDMORE JW, TIMBRELL V. The effects of inhalation of asbestos in rats. *Br J Cancer*. 1974, **29** : 252-269.

WALLACE JM, OISHI JS, BARBERS RG, BATRA P, ABERLE DR. Bronchoalveolar lavage cell and lymphocyte phenotype profiles in healthy asbestos-exposed shipyard workers. *Am Rev Respir Dis*. 1989, **139 :** 33-38.

WEISS W. Asbestos-related pleural plaques and lung cancer. *Chest.* 1993, **103 :** 1854-1859.

WELCH LS, MICHAELS D, ZOLOTH SR and The National Sheet Metal Examination Group : The National Sheet Worker Asbestos Disease Screening Program : Radiologic Findings. *Am J Ind Med.* 1994, **25** : 635-648.

WILKINSON P, HANSELL DM, JANSSENS J, RUBENS M, RUDD RM, TAYLOR AN, MCDONALD JC. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph ? *Lancet*. 1995, **345**, 1074-1078.

WRIGHT GW, KUSCHNER M. The influence of varying lengths of glass and asbestos fibres on tissue response in guinea pigs. *In* : *Inhaled Particles*, Vol. IV, Walton WH (Ed). Oxford, Pergamon Press, 1977, pp.455-474.

WRIGHT PH, HANSON A, KREEL L, CAPEL LH. Respiratory function changes after asbestos pleurisy. *Thorax.* 1980, **35** : 31-36.

13 EFFETS NON CANCEREUX. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

A - ASBESTOSE

1. Prévalence de l’asbestose

2. Evolution de l’asbestose

3. Relation dose - effet

4. Existence d’un seuil

5. Facteurs individuels de susceptibilité

B - FIBROSES PLEURALES D'ORIGINE ASBESTOSIQUE

1. Problèmes méthodologiques

2. Prévalence de la fibrose pleurale

- **2.1. Population générale**
- **2.2. Plaques pleurales endémiques**
- **2.3. Cohortes exposées professionnellement**
- **2.4. Personnels de maintenance, de nettoyage et de rénovation**
- **2.5. Utilisateurs de locaux floqués à l’amiante**
- **2.6. Expositions para-professionnelles**

3. Relation dose-effet et latence

4. Types de fibres

5. Rôle du tabac

Références bibliographiques

13 Effets non cancéreux. Aspects épidémiologiques

A - ASBESTOSE

Les critères de diagnostic de l'asbestose utilisables dans un contexte épidémiologique reposent d'une part sur des symptômes et signes cliniques, radiologiques et fonctionnels respiratoires, dont aucun n'est à lui seul spécifique du diagnostic ; d'autre part sur la confirmation d'une exposition professionnelle à l'amiante, et sur son évaluation.

Le témoin le plus représentatif de l'asbestose est la présence d'images interstitielles pulmonaires, et le critère de diagnostic généralement adopté dans les publications ayant trait à l'asbestose est un degré supérieur ou égal à 1/0, selon la classification internationale du BIT (voir plus haut). Le choix de cette limite est controversé, et un degré supérieur ou égal à 1/1, conforme à la recommandation de l'American Thoracic Society (American Thoracic Society,1986) est proposé par certains (Jakobsson *et al.*, 1995).

L'évaluation de l'exposition, lorsque des données de métrologie atmosphérique directes ou indirectes sont disponibles, est habituellement exprimée en (fibres/ml) x année.

1. Prévalence de l'asbestose

Quelques données de prévalence concernant les principaux secteurs professionnels sont rassemblées dans les tableaux 1 et 2 (extraits de HEI-AR 1991, et complétés de plusieures références récentes).

L'asbestose y est définie par la présence de petites opacités en radiographie standard, avec une profusion supérieure ou égale à celle qui définit l'aspect 1/0 de la classification internationale des pneumoconioses (SIO = 1/0 or more).

Tableau 1 : Taux de prévalence des images radiographiques de pathologie asbestosique non maligne dans diverses populations professionnelles

				Exposition		taux de prévalence		
Etude et localisation géographique	**Fibre, produit, ou profession**	**Effectif**	**Age (ans)**	**Années**	**Niveau**	**Petites opacités ³ 1/0**	**Anomalies pleurales (toutes)**	**Rapport images pleurales/ petites opacités**
Industries extractives								
Enarson *et al., 1988* Canada	Chrysotile	63	46	14	0,7 à 88 f/ml	9.5	1.5	0.2
Viallat *et al., 1983* Corse, France	Chrysotile	133	58	16	20 à 282 f/ml	15.8	6.5	0.4
Rossiter *et al., 1972* Canada	Chrysotile	6,127	35 à 65	20.2	13 mppcf	7.2	12.9	1.8

Cordier *et al., 1984* Canada	Chrysotile	342	45	20 +	10 f/ml	2.1	2.7	1.3
Irwig *et al., 1979, 1984* Afrique du Sud	Crocidolite	1,692	33	5	5.2 f/ml	7.3	7.6	1.0
Cookson *et al., 1986* Australie	Crocidolite	280	ND	~3	~30 f/ml	12.2	ND	ND
Retraitement de l'amiante								
Berry *et al., 1979,* BOHS 1983 Royaume Uni	Textiles	379	54	20.1	6.4 f/ml	21.2	4.6[a]	0.2
Becklake *et al., 1980* Canada	Textiles	118	42	20.6	> 2 f/ml	16.2	14.6	0.9
Rossiter *et al., 1972* Canada	Textiles amiante-ciment	398	35 à 65	19.4	4.4 mppcf	7.5	10.3	1.4
Weill, 1975 L.A., USA	Amiante-ciment	589	45	17.4	12.9 mppcf	8.3	10.0	1.2
Finkelstein, 1982 Canada	Amiante-ciment	201	ND	18 +	5.8 f/ml	39[b]	ND	ND
Jones, 1989 USA	Amiante-ciment	244	51	21.3	12.6 mppcf	16	24	1.5
Robins, 1988 USA	Matériaux construction	182				40.1	30.5	0.8
Jakobsson, 1995 Suède	Amiante-ciment	174	58	19.7	1 f/ml	20	48	2.4
Ehrlich, 1992 USA	Matériaux d'isolation	386	58	0.5	51.8 f/ml	23.8	46.5	2.0
Intervention sur des matériaux contenant de l'amiante								
Hilt, 1987	Maintenance Usine electrochimique	153	63	11.6	ND	20.3	12.4	0.6
Michaels *et al., 1987* N.Y., USA	Ouvriers de la métallurgie	707	40	19.0	ND	10.9	9.2	1.8
Lilis *et al., 1986* N.Y., USA	Ouvriers de l'isolation	1,117	tous âges	19.1	ND	11.5	17.5	1.5

Schwartz *et al., 1990* USA	Ouvriers de la métallurgie	1,211	57	32.7	ND	17.0	27.3	1.6
Rosenstock *et al., 1988* WA, USA	Plombiers tuyauteurs	681	42	17.1	ND	19.4	29.4	1.5
Marcus *et al., 1987* Suède	Mécaniciens auto	925	35	ND	ND	0.8	4.4	5.5
Bourbeau *et al., 1988* Canada	Ouvriers de l'isolation	110	35 à 55	17.8	ND	10.0	58.2	5.8
Sepulveda et Merchant, 1983 PA, USA	Réparation de véhicules ferroviaires	266	tous âges	9.2	ND	1.9	18.4	9.6
Baker *et al., 1985* MA, USA	Ouvriers de la métallurgie	299	47	18.0	ND	4.0	51.0	12.8
Murphy *et al., 1971* MA, USA	Calorifugeurs	101	42	17.4	5.2 mppcf	30.7	ND	--
Oliver *et al., 1985* PA, USA	Construction de véhicules ferroviaires	377	57	29.3	ND	1.6	22.9	14.3.
Demers *et al., 1990* USA	Chaudronniers			> 20	ND	25	30	1.2
Fischbein A *et al., 1993* N.Y., USA	Installateurs d'entreprise et d'outillage	110			ND	11.8	44.5	3.7
Lilis *et al., 1991* USA + Canada	Ouvriers de l'isolation	2,790	> 50	ND	ND	60.3	72.6	1.2
Welch *et al, 1994* USA + Canada	Ouvriers de la métallurgie	9,605	57	32.8	ND	12.3	24.5	2.1
Velonakis *et al., 198* Grèce	Marins de marine marchande	141	45-75	> 15	ND	27	26	1
Bresnitz *et al., 1993* USA	Installation et maintenance d'ascenseurs	91	52.2	27.1	ND	0	22	- -

Tableau extrait de HEI-AR (1991), complété de quelques références récentes.
mppcf = millions de particules par pied cube
ND = non documenté

[a] : concerne l'épaississement pleural bilatéral[b] : asbertoses professionnelles reconnues indemnisables

Tableau 2 : Taux de prévalence des images radiographiques de pathologie asbestosique non maligne chez des employés de maintenance et de gardiennage de batiments non industriels

Etude ; localisation population	Effectif (taux de réponse)	Exposition Années	Petites opacités ³ 1/0	Anomalies pleurales (toutes)	Rapport images pleurales / petites opacités
Anderson (1992) ; U.S., Employés de maintenance et gardiennage d'écoles privées	457	~13	1,8	5,3	2,9
Balmes (1991) ; U.S., CA. Employés de maintenance en milieu scolaire urbain ; comporte plombiers, tôliers, ouvriers de construction, gardiens et ouvriers d'entretien	422b,c 315f	~12.9[d] 10 +	5.9 7.3	14.6 5.7	2.5 0.8
Selikoff *et al. (1990) ; U.S., NY.* Gardiens, ouvriers d'entretien et pompiers (chauffagistes) employés par des écoles privées de New York	660g 86 % 247e	20 + pour 73 % des hommes 20 + pour 55 % des hommes	15.9 17.4	16.2 7.2	1.0 0.4
Oliver *et al.(1990) ; U.S., MA* Gardiens d'écoles de Boston ayant plus de 15 ans d'ancienneté	63 57f	27.7 30.9	4.7 0.0	33.0 26.0	7.0 -

[b] Matériaux contenant de l'amiante présents dans environ 80 % des bâtiments

[c] 693 parmi environ 900 salariés professionnellement exposés, dont 422 sans notion d'exposition préalable au travail en milieu scolaire

[d] Exposition estimée à 217 µ g/m^3 à partir de données concernant 10 écoles étudiées du fait d'un flocage friable ; l'activité de gardiennage dans une école urbaine dont le plafond contenait 15 % de chrysotile était associée à un taux atmosphérique moyen de 643 µ g/m^3.

[e] Médiane de 3 lecteurs

[f] Gardiens sans exposition asbestosique préalable et ayant une ancienneté ≥ 10 ans.

[g] Denominateur (nombre total de salariés du milieu scolaire) non précisé.

On observe de grandes différences de prévalence selon les études, celle-ci pouvant varier d'un facteur 10.

Indépendamment des différences quantitatives d'exposition en intensité ou en durée, et des biais méthodologiques éventuels, ceci peut résulter aussi de différences dans la nature des fibres caractérisant chaque type d'exposition (Becklake, 1991). Cette hypothèse a pu être confirmée lors de la comparaison de deux usines d'amiante-ciment où les conditions d'exposition ne différaient sensiblement que par la nature de l'amiante manipulé : la prévalence d'asbestoses radiologiques s'est avérée plus importante dans l'usine où était rencontrée une quantité plus élevée d'amiante amphibole (Hughes *et al.*, 1987, Weill *et al.*, 1977). L'asbestose peut cependant être observée quel que soit le type de fibre travaillé.

La comparaison des prévalences rapportées pour les lésions pleurales bénignes d'une part, et l'asbestose d'autre part, est figurée par le rapport fibrose pleurale/fibrose pulmonaire. Ce rapport paraît beaucoup plus elevé chez les utilisateurs et manipulateurs de produits finis et matériaux à base d'amiante, qui subissent des expositions professionnelles intermittentes avec des pics de pollution repétés, que dans les industries d'extraction de production et de transformation de l'amiante où les expositions autrefois importantes et actuellement mieux maîtrisées ont dans l'ensemble été relativement plus stables et constantes. La portée épidémiologique et la signification physio-pathologique de cette observation, qui indiquent que la présence de signes pleuraux radiologiques est associée à des niveaux relativement faibles d'exposition à l'amiante, méritent cependant d'être nuancées, compte tenu des limites des indicateurs de morbidité utilisés.

Quelques études en milieu non professionnel donnent une idée de la prévalence « spontanée » des petites opacités radiologiques compatibles avec un diagnostic d'asbestose Tableau 3.

Tableau 3 : Prévalence des anomalies parenchymateuses en population générale

Etude	Population	Anomalie	Prévalence
Weiss *et al*. 1969	1700 hommes et femmes âgés de 45 ans et plus	« Fibrose pulmonaire »	< 3 %
Anderson *et al.* 1979	325 habitants du New Jersey d'âge moyen 48,6 ans	Petites opacités > 1/0	3 %
Castellan *et al*. 1985	ouvriers non exposés à l'amiante	Petites opacités > 1/0	< 1 %
Hilt *et al*. 1995	1388 hommes de plus de 40 ans dont 1036 en zone urbaine, 352 ruraux	Petites opacités > 1/0	1.3 % (zone urbaine) 3.4 % (zone rurale)

Tableau 3 bis : Prévalence des anomalies parenchymateuses lors d'expositions purement para-professionnelles

Etude	Population	Anomalie	Prévalence
Anderson *et al*. 1979	679 sujets en contact familial avec des travailleurs actifs de la fabrication de matériaux d'isolation en amiante	petites opacités parenchymateuses ≥ 1/0	17 % (3 % dans un groupe de référence de même habitat géographique)
Sider *et al.* 1987	93 femmes de plus de 40 ans, épouses de travailleurs de l'isolation	petites opacités parenchymateuses	0 %

2. Evolution de l'asbestose

L'étude de l'évolution des images d'asbestose, repose sur l'analyse des clichés pulmonaires standard effectués successivement pour chaque sujet. Tantôt tous les clichés sont lus dans le désordre de façon indépendante et anonyme, tantôt les clichés successifs d'un même sujet sont examinés simultanément côte à côte dans l'ordre chronologique. Selon Liddell *et al.* (1978), il n'y aurait pas de différence importante entre l'une ou l'autre méthode.

Si certaines formes discrètes d'asbestose paraissent se stabiliser, voire même exceptionnellement régresser après arrêt de l'exposition, une évolution vers l'aggravation est le plus souvent observée dès lors que les lésions ont été initialement suffisamment caractérisées (Becklake *et al.*, 1979, Bedu *et al.*, 1985, Ehrlich *et al.*, 1992, Jakobsson *et al.*, 1995, Sluis-Cremer, 1991, Viallat *et al.*, 1983). Même plus de 20 ans après une exposition intense mais brève à l'amiante amphibole, la progression des images interstitielles a pu être confirmée (Cookson *et al.*, 1986b, Ehrlich *et al.* 1992).

Quelques études longitudinales récentes conduites chez des sujets anciennement exposés ont été résumées dans le tableau n° 4. Elles confirment que des pourcentages non négligeables de sujets continuent de s'aggraver radiologiquement après l'arrêt de toute exposition.

Tableau 4 : Evolution des petites opacités parenchymateuses après arrêt de l'exposition (Etudes de cohortes)

	Profession/ exp.	**n =**	**Exposition ***	**Lecture radio ****	**Intervalle moyen entre les clichés**	**% aggravation parenchymateuse**
Becklake 79	mines chrysotile	86	236 mpcf-y	comparative	17 ans	9,5 %
Finkelstein 84	ouvriers amiante-ciment	56	nd	indépendante	5 ans	32 %
Bedu 85	textile amiante chrysotile + crocidolite	82	nd	comparative	5 ans	19,5 %
Viallat 83	mine chrysotile pur (Canari)	133	29,7 f/ml-y	indépendante	14 ans	46 %
Jakobsson 95	amiante-ciment	124	19 f/ml-y	indépendante	6,2 ans	20 %
Ehrlich 92	transformation amiante (prod. isolation)	386	25 f/ml-y	comparative	9 ans	14 à 21 %
Sluis-Cremer 89	mines amphiboles (Afrique du Sud)	649	23,2 f/ml-y	comparative	8,7 ans	35,5 %

*mpcf-y = million de particules par pied-cube x années f/ml-y = fibres/ml x années

** clichés successifs interprétés, pour chaque sujet, en lecture comparative, ou de façon indépendante (sans repère chronologique).

Si l'aggravation radiologique paraît généralement peu influencée par l'âge ou le tabagisme des sujets, la persistance de l'exposition après le premier diagnostic radiologique de l'asbestose semble parfois être un facteur supplémentaire d'aggravation (Liddell *et al.,* 1978). Ailleurs, l'aggravation après éviction reste comparable à celle des sujets dont l'exposition s'est poursuivie (Finkelstein *et al.,* 1984, Sluis-Cremer *et al.,* 1989a) comme si une progression inexorable était la règle, des lors qu'une dose initiale suffisante a été délivrée.

Le degré d'atteinte radiologique pulmonaire initial n'est que très inconstamment lié à la rapidité ultérieure d'évolution (Becklake 1991).

3. Relation dose - effet

Faute de pouvoir évaluer la dose réellement inhalée par les sujets exposés, cette relation est généralement étudiée sous la forme d'une relation exposition-effet. A l'imprécision fréquente concernant l'évaluation des expositions, il faut ajouter ici les difficultés déjà soulignées quant à l'établissement du diagnostic (Doll *et al.,* 1985).

Cependant, dans les nombreuses études transversales menées dans des secteurs professionnels divers, la prévalence des petites opacités s'avère significativement liée à l'exposition cumulée exprimée en fibres/ml-années.

Reprenant plusieurs de ces études, Becklake (Becklake, 1991) confirme bien cette relation dose-effet ; cet auteur observe également que la probabilité de voir apparaître une asbestose est plus élevée dans les industries de transformation et de fabrication de produits finis à base d'amiante que dans les industries d'extraction et de production de l'amiante ou dans l'industrie de l'amiante-ciment. Ceci peut résulter de différences entre les procédés industriels mis en œuvre, mais aussi de la nature des fibres manipulées : reprenant les études concernant les mineurs de chrysotile (Québec et Corse) d'une part (Rossiter *et al.,* 1972, Viallat *et al.,* 1983) et les mineurs de crocidolite (Australie et Afrique du Sud) d'autre part (Hobbs *et al.,* 1980, Irwig *et al.,* 1984, Irwig *et al.,* 1979) Becklake fait clairement apparaître la confirmation épidémiologique de l'effet fibrogène plus marqué pour le crocidolite que pour le chrysotile (Becklake 1991).

Cette relation exposition-effet s'avère compatible avec un modèle linéaire (Becklake, 1991, Royal Commission (Ontario), 1984), mais un modèle sigmoïde a également été proposé (Finkelstein *et al.,* 1984). Elle se confirme dans les études longitudinales :

- le temps de latence d'apparition des anomalies radiologiques d'asbestose (délai séparant le début de l'exposition à l'amiante de l'apparition des premiers signes de la maladie) paraît inversement proportionnel à l'exposition cumulée : pouvant n'être autrefois que de 5 à 7 ans en conditions d'expositions majeures, il est généralement très supérieur à 10 ans dans les cas les plus récents (Churg, 1993a). Il s'avère inversement lié à la prévalence et à l'évolutivité des anomalies parenchymateuses dans divers secteurs professionnels (Cookson *et al.,* 1986b, Ehrlich *et al.,* 1992, Jakobsson *et al.,* 1995, Liddell *et al.,* 1977, Sluis-Cremer *et al.,* 1989b) ;

- l'évolutivité des anomalies radiologiques est bien corrélée à l'exposition cumulée (Becklake *et al.,* 1979, Ehrlich *et al.,* 1992, Jakobsson *et al.,* 1995, Viallat *et al.,* 1983), et si une relation est souvent retrouvée avec la durée d'exposition, c'est parfois l'intensité de l'exposition (concentrations atmosphériques) qui s'avère la mieux liée à l'aggravation radiologique (Becklake *et al.,* 1979, Viallat *et al.,* 1983).

Cookson a observé une relation inverse entre l'aggravation des images radiologiques parenchymateuses de mineurs australiens de crocidolite, et le temps de latence d'apparition de ces opacités (Cookson *et al.,* 1986b).

Les études anatomopathologiques, malgré leurs limites (Becklake 1994a), approchent mieux la dose d'amiante effectivement retenue dans l'appareil respiratoire, et confirment également la réalité de relations dose-effet dans divers types d'exposition professionnelle (Becklake 1994a, Churg *et al.,* 1994, Churg *et al.,* 1993). Quel que soit le type de fibre en cause, les concentrations pulmonaires observées en cas d'asbestose et de fibrose des voies aériennes périphériques sont beaucoup plus élevées qu'en cas de plaques pleurales ou de cancer broncho-pulmonaire. Ces études confirment cependant que la relation dose-effet est beaucoup plus étroite pour les fibres amphiboles que pour le chrysotile. On a vu cependant combien il faut interpréter avec prudence ce type de résultats, du fait de la biopersistance très différente de ces deux types de fibres : le caractère rétrospectif des observations anatomo-pathologiques ne permet en aucune façon une interprétation causale.

4. Existence d'un seuil

Lors des expositions environnementales, para-professionnelles, ou professionnelles à de faibles concentrations d'amiante, des lésions pleurales bénignes peuvent apparaître, mais l'asbestose radio-clinique est généralement absente (Anderson *et al.,* 1992, Anderson *et al.,* 1979, Bresnitz *et al.,* 1993). Il en va de même pour l'asbestose histologique qui s'associe généralement à de fortes concentrations pulmonaires de fibres asbestosiques (Churg *et al.,* 1994, Churg *et al.,* 1993b).

La plupart des données épidémiologiques recueillies dans des populations professionnelles exposées suggèrent que l'asbestose cliniquement et/ou radiologiquement caractérisée n'apparaît qu'à partir d'expositions suffisamment élevées, et, après d'autres propositions (Kalbfleisch *et al.,* 1980, Murphy *et al.,* 1978, Thomas 1980), un seuil minimal de 25 fibres/ml-années a été ainsi avancé (Doll et Peto. 1985, Royal Commission (Ontario), 1984).Cette valeur n'a cependant rien d'absolu, et de brèves expositions à de fortes concentrations de crocidolite ou d'amosite semblent pouvoir donner lieu à des asbestoses radiologiquement caractérisées bien en deçà de ce seuil (Cookson *et al.,* 1986a, Ehrlich *et al.,* 1992).

Les mesures de prévention de l'exposition ont fait disparaître cette affection parmi les causes de mortalité observées dans une entreprise textile anglaise (Peto *et al.,* 1985), et les expositions actuellement relevées dans les industries directement utilisatrices d'amiante devraient conduire à la disparition des cas d'asbestose confirmée (Doll et Peto, 1985). En revanche, la réapparition de cette pathologie ne peut être exclue dans certains groupes professionnels tels que les ouvriers du déflocage : ceux-ci sont susceptibles de connaître des expositions asbestosiques importantes si une protection collective et individuelle sans faille ne leur est pas assurée.

5. Facteurs individuels de susceptibilité

Leur existence est clairement démontrée dans les études épidémiologiques où une proportion généralement importante de sujets, même fortement exposés, reste indemne de tout signe d'asbestose.

Leur identification n'est en revanche nullement acquise, même si des facteurs anatomiques (dimensions et architecture des voies aériennes), immunologiques, et surtout génétiques (groupage HLA) ont déjà fait l'objet d'études, et sont vraisemblablement impliqués (Becklake 1991).

B- FIBROSES PLEURALES D'ORIGINE ASBESTOSIQUE

1. Problèmes méthodologiques

De très nombreuses données épidémiologiques ont été publiées concernant la prévalence de la fibrose pleurale asbestosique dans des populations exposées professionnellement ou environnementalement. En l'absence de méthodologie « standardisée », la comparaison des résultats d'une étude à l'autre est difficile.

Les résultats sont en particulier fonction de la nature des examens radiologiques mis en œuvre et des modalités de leur interprétation. La radiographie thoracique de face en incidence postéro-antérieure (RTPA) peut être réalisée isolément ou en association avec d'autres incidences obliques et/ou latérales. Des études autopsiques ont permis d'évaluer la sensibilité de la RTPA pour le diagnostic des plaques pleurales. Elle varie de 12,5 à 88 % (Cherin *et al.*, l991).

La sensibilité et la spécificité dépendent étroitement des critères diagnostiques retenus.
La classification BIT 1980 des radiographies de pneumoconiose est imprécise pour la codification des anomalies pleurales. Elle ne mentionne aucun seuil d'épaisseur pour la caractérisation de la fibrose pleurale. Selon que l'on retient tout épaississement si minime soit-il, ou seulement ceux dont l'épaisseur est $\geq$ 2 mm pour caractériser une fibrose pleurale, la prévalence peut varier dans des proportions considérables pour une même population : 41 à 9 % dans une étude de Greene *et al.* (1984).

La classification BIT 1980 ne permet pas non plus de distinguer de façon fiable et reproductible les plaques pleurales et les épaississements pleuraux diffus. De nombreux auteurs, à la suite de Sargent *et al.* (1978) n'admettent l'existence d'un épaississement pleural diffus que lorsqu'il existe une oblitération du cul-de-sac pleural costo-diaphragmatique homolatéral. Cette interprétation qui n'est pas retenue par le BIT ne fait cependant pas l'unanimité (Mc Loud *et al.*, 1985).

Dans plusieurs études de prévalence, la RTPA est complétée par des clichés en incidence latérale ou surtout oblique pour augmenter la sensibilité du dépistage. De fait, le nombre d'anomalies pleurales diagnostiquées augmente très significativement, mais au prix d'une plus grande variabilité de l'interprétation inter et intra-lecteurs et de nombreux faux positifs, comme l'a montré la comparaison des clichés en oblique et de la tomodensitométrie en haute résolution (Ameille *et al.*, 1993).

La qualité technique des clichés (Frumkin *et al.*, 1990), le nombre des lecteurs, leur qualification (« B readers » ou non), les modalités de lecture des clichés (lecture indépendante ou consensuelle) sont également des paramètres variables d'une publication à l'autre, susceptibles d'influencer l'interprétation des documents radiologiques, et donc la prévalence rapportée.

2. Prévalence de la fibrose pleurale

2.1. Population générale

Schwartz a colligé les résultats de 16 études autopsiques distinctes investigant la prévalence des plaques pleurales dans la population générale (Schwartz, 1991) : parmi 7085 autopsies de routine, des plaques pleurales ont été identifiées 857 fois, soit 12,2 % (extrêmes 0,5 à 39,3 %). Dans une publication récente concernant 288 autopsies de citadins d'Helsinki âgés de 33 à 69 ans, des plaques ont été trouvées dans 58 % des cas (Karjalainen *et al.*, 1994). Cette prévalence importante pourrait s'expliquer par une exposition « endémique » à l'anthophyllite. Dans une étude radiographique, la prévalence des épaississements pleuraux dans la population générale des Etats-Unis a été estimée à 2,3 % (Rogan *et al.*, 1987).

2.2. Plaques pleurales endémiques

Dans plusieurs pays, des cas de plaques pleurales endémiques ont pu être rattachés à des affleurements d'amiante à l'origine d'une pollution environnementale (Chailleux *et al.*, 1988 Bignon,1989, Goldberg *et al.*, 1991) : anthophyllite en Finlande, anthophyllite et trémolite en Bulgarie, trémolite en Autriche, trémolite utilisé pour le blanchiment des maisons en Grèce, Turquie, Corse, Nouvelle Calédonie.

Des plaques endémiques ont aussi été décrites en URSS, Tchécoslosvaquie, Japon (Hiraoka *et al.*, 1993) et Afghanistan (Voisin *et al.*, 1994).

Une étude récente a évalué la prévalence des plaques pleurales chez les habitants du village de Murato en Corse. Dans ce village où les concentrations atmosphériques de trémolite étaient comprises entre 6 et 72 ng/m^3, 41 % des villageois de plus de 50 ans avaient des plaques bilatérales (Rey *et al.*, 1993).

2.3. Cohortes exposées professionnellement

La prévalence des anomalies pleurales détectées par les examens radiographiques varie considérablement d'une étude à l'autre en fonction des paramètres déjà évoqués, mais aussi en fonction du type d'activité professionnelle, de la durée et de l'intensité de l'exposition et probablement aussi du type de fibres, de leurs caractéristiques dimensionnelles et de leur composition chimique. Les tableaux 1 et 2 tirés du rapport HEI-AR (1991) résument les résultats des principales études publiées.

2.4. Personnels de maintenance, de nettoyage et de rénovation

Les données concernant les niveaux d'exposition de ces personnels sont peu nombreuses. Les concentrations moyennes pondérées sur 8 heures sont inférieures aux valeurs limites d’exposition (VLE), mais les activités de maintenance peuvent générer pendant des durées courtes des pics de concentration excédant les VLE.

Les seules données épidémiologiques disponibles proviennent de 4 études nord-américaines. Leurs auteurs ont analysé la prévalence des anomalies radiologiques pleurales et/ou parenchymateuses chez des employés de maintenance et de gardiennage d'établissements scolaires floqués à l'amiante.

Dans le Massachussets, parmi 57 employés de gardiennage, sans autre exposition à l'amiante que leur activité dans les écoles, 12 (21 %) avaient des anomalies radiologiques évocatrices de plaques pleurales, aucun ne présentait des petites opacités parenchymateuses de profusion ≥ 1/0 (Oliver *et al.*, 1991).

En Californie, parmi 315 employés de maintenance, ayant plus de 10 ans d'ancienneté et sans exposition antérieure à l'amiante (Balmes *et al.*, 1979), 36 (11,4 %) avaient des anomalies radiologiques parenchymateuses et/ou pleurales : petites opacités ≥ 1/0 isolées *:* 18 (5,7 %) ; anomalies pleurales isolées *:* 13 (4,1 %) ; anomalies pleurales et parenchymateuses : 5 (1,6 %).

A New York, parmi 247 gardiens d'écoles sans autre exposition à l'amiante, 43 (17 %) présentaient des petites opacités ≥ 1/0, 18 des anomalies pleurales (7 %) et 7 (3 %) des anomalies à la fois pleurales et parenchymateuses (Levin *et al.*, 1979).

Dans l'état du Wisconsin enfin, 457 employés d'écoles floquées à l'amiante ont fait l'objet d'une étude radiographique mettant en évidence une prévalence d'anomalies pleurales et/ou parenchymateuses augmentant avec la durée d'emploi (Anderson *et al.*, 1992). Parmi les 27 salariés ayant plus de 30 ans d'ancienneté, 10 (37 %) avaient des anomalies radiologiques évocatrices d'une pathologie asbestosique.

Ces 4 études révèlent donc une prévalence non négligeable d'anomalies radiologiques avec toutefois des résultats contradictoires concernant en particulier la fréquence des petites opacités ≥ 1/0 (0 à 17 %). La signification des résultats est néanmoins sujette à caution car aucune de ces études ne comporte de groupe témoin. De plus les facteurs de confusion que sont l'âge, le tabac et l'indice corporel sont soit totalement ignorés (Levin *et al.*, 1979, Anderson *et al.*, 1992), soit seulement partiellement pris en compte. On remarque à ce propos que lorsque le tabagisme et l'âge sont précisés (Balmes *et al.*, 1979), les anomalies radiologiques compatibles avec une affection liée à l'amiante, concernent des patients significativement plus âgés et de tabagisme plus important que ceux dont le cliché thoracique est normal. Dans la seule étude où un indice corporel est mesuré (Oliver *et al.*, 1991) celui-ci est plus élevé (quoique de façon non significative, mais les effectifs sont très faibles) chez les patients présumés porteurs de plaques.

Or il a été démontré que la prévalence des épaississements pleuraux, sur les clichés en incidence oblique (ces clichés ont été réalisés dans l'étude d'Oliver, 1991), est corrélée à l'indice corporel y compris chez les sujets non exposés à l'amiante (Cordier *et al.*,1987).

En conséquence, si l'on peut raisonnablement suspecter un risque accru de développement d'anomalies respiratoires, en particulier pleurales, chez le personnel de maintenance et d'entretien de bâtiments floqués à l'amiante, les données de la littérature actuellement disponibles, ne permettent pas de l'affirmer.

Dans la cohorte de Jussieu (Cordier *et al.,* 1987, Pierre *et al.,* 1995), la composition du groupe constitué des personnels de maintenance et d'entretien mais aussi des personnels ayant eu ou ayant une exposition spécifique à l'amiante est très hétérogène. Elle n'autorise pas à imputer à la seule activité de maintenance et d'entretien des locaux floqués, les excès d'anomalies pleurales observés comparativement aux groupes exposés environnementalement ou non exposés.

2.5. Utilisateurs de locaux floqués à l'amiante

Il existe dans le monde des millions d'utilisateurs habituels de locaux floqués à l'amiante (écoliers, collégiens, lycéens, étudiants, enseignants, employés, etc...). Seule l'étude de cohorte concernant les personnels des universités Paris VI et Paris VII, travaillant sur le campus de Jussieu apporte des éléments d'information sur la prévalence des anomalies radiologiques thoraciques dans ces populations.

Une première étude, publiée en 1987 par Cordier *et al.* a comparé la prévalence des anomalies pleurales dans un groupe de 828 sujets travaillant sur le campus de Jussieu dans des locaux floqués depuis au moins 15 ans, sans autre exposition documentée à l'amiante, et dans un groupe de 350 sujets travaillant sur le campus de Jussieu dans des locaux non floqués, depuis au moins 15 ans, sans exposition à l'amiante en fonction des données de l'interrogatoire.

Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes, tant pour la prévalence des anomalies pleurales que pour celle des anomalies parenchymateuses.

Les données ont été réactualisées et ont fait l'objet d'une nouvelle publication en 1995 (Pierre *et al.,* 1995). Ont été retenus pour cette étude les sujets pour lesquels les auteurs disposaient de deux clichés thoraciques espacés d'au moins 5 ans. Deux groupes constitués selon les critères définis précédemment ont été comparés, l'un comprenant 416 sujets exposés environnementalement, l'autre comprenant 150 sujets non exposés. Aucune différence significative n'a été observée entre ces deux groupes, tant pour le cliché initial que pour le deuxième cliché. L'évolution des clichés dans le temps ne diffère pas non plus dans les deux groupes.

Cette étude de cohorte n'apporte donc pas d'arguments en faveur de l'induction d'une fibrose pleurale par la pollution asbestosique résultant de la dégradation du flocage amianté des locaux de travail alors que la latence moyenne est de 22 ans.

Ce recul est toutefois insuffisant et des conclusions définitives ne peuvent pas être tirées, d'autant que cette étude repose sur 1e volontariat et qu'il existe de nombreux perdus de vue. Par ailleurs, il n'est pas impossible que certains sujets du groupe considéré comme non exposé aient pu être exposés à des concentrations non négligeables d'amiante au moment de la construction du campus de Jussieu.

2.6. Expositions para-professionnelles

Des études réalisées chez des épouses de travailleurs exposés ont mis en évidence des prévalences importantes d'anomalies pleurales évocatrices d'une exposition asbestosique, témoignant d'un risque indirect pour l'entourage, l'amiante étant probablement ramené au domicile familial par les vêtements et les cheveux (Anderson *et al.,* 1979, Epler *et al.,* 1980, Sider *et al.,* 1987).

3. Relation dose-effet et latence

Très peu de données permettent d'étudier de façon fiable et précise la relation dose-effet, car la dose est le plus souvent évaluée par les données de l'interrogatoire et le nombre d'années d'exposition.

La plupart des études publiées montrent que la prévalence des anomalies pleurales est corrélée à la durée de l'exposition et/ou à la latence (HEI-AR, 1991). Certaines études récentes comportent une évaluation chiffrée de l'exposition cumulée (De Klerk *et al.*, 1989, Ehrlich *et al.*, 1992, Jakobsson *et al.*, 1995). L'étude réalisée par de Klerk en Australie montre que la dose totale cumulée de crocidolite augmente l'incidence des épaississements pleuraux dans la période comprise entre 5 et 15 ans après le début de l'exposition (De Klerk *et al.*, 1989). Dans l'étude publiée par Ehrlich *et al.* (1992), une analyse multivariée montre que l'exposition cumulée est la variable d'exposition la mieux corrélée aux anomalies parenchymateuses alors que le temps de latence est la variable la mieux corrélée aux anomalies pleurales.

Dans un modèle de régression logistique multiple, Jakobsson *et al.* (1995) a mis en évidence chez des ouvriers d'une usine d'amiante-ciment que la durée d'exposition, l'exposition cumulée et le temps de latence sont trois variables associées à l'existence d'un épaississement pleural.

Jarvholm a proposé un modèle mathématique, validé dans une cohorte d'ouvriers de chantier naval pour évaluer l'incidence des plaques pleurales attribuables à l'amiante (Jarvhölm, 1992) selon la formule : $I = K (t - w) a$, où t est le temps écoulé depuis le début de l'exposition et K une constante dépendant de l'intensité de l'exposition à l'amiante, a une constante approximativement égale à 0,4 et w une période de latence minimum d'environ 13 ans.

D'une façon générale on admet que les plaques apparaissent rarement moins de 20 ans après le début de l'exposition à l'amiante (Chailleux *et al.*, 1988). Néanmoins, le temps de latence pourrait être inversement corrélé à l'intensité de l'exposition (De Klerk *et al.*, 1989).

4. Types de fibres

Toutes les fibres d'amiante semblent susceptibles d'induire des fibroses pleurales.
Des plaques ont été rapportées dans des populations soumises à des expositions environnementales à la trémolite et à l'anthophyllite. Elles ont également été rapportées dans des cohortes exposées professionnellement au chrysotile (Cordier *et al.*, 1984), au crocidolite (De Klerk *et al.*, 1989), et à l'amosite (Ehrlich *et al.*, 1992).

5. Rôle du tabac

Ce point demeure controversé. Certaines études ont montré une plus grande prévalence d'anomalies pleurales chez des fumeurs, comparativement à des non fumeurs (Mc Millan *et al.*, 1980, Weiss *et al.*, 1981, Finkelstein *et al.*, 1984, Baker *et al.*, 1985). D'autres au contraire n'ont pas montré d'association entre tabagisme et pathologie pleurale asbestosique (Rossiter *et al.*, 1979, Sepulveda *et al.*, 1983, Blanc *et al.*, 1988, Rosenstock *et al.*, 1988, Delclos *et al.*, 1990). Il n'existe par ailleurs pas d'explication biologique plausible pour évoquer un lien de causalité.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AMEILLE J, BROCHARD P, BRECHOT JM, PASQUANO T, CHERIN A, RAIX A, FREDY M, BIGNON J. Pleural thickening : a comparison of oblique chest radiographs and high resolution computed tomography in subjects exposed to low levels of asbestos pollution. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993, **64 :** 545-548.

AMERICAN THORACIC SOCIETY, Statement on diagnosis of non-malignant diseases related to asbestos. *Am Rev Respir Dis*. 1986, **134** : 363.

ANDERSON H, HANRAHAN LP, HIGGINS DN, SAROW PG. A radiographic survey of public school building maintenance and custodial employers. *Environ Res.* 1992, **59 :** 159-166.

ANDERSON H, LILIS R, DAUM SM, SELIKOFF IJ. Asbestosis among household contacts os asbestos factory workers. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330 :** 387-399.

BAKER EL, DAGG T, GREENE RE. Respiratory illness in construction trades : I.The significance of asbestos-associated pleural disease among sheet metal workers. *J Occup Med.* 1985, **27 :** 483-485.

BALMES JR, DAPONTE A, CONE JE. Asbestos related disease in custodial and building maintenance workers from a large municipal school district. *Ann NY Acad Sci.* 1991, **643 :** 540-549.

BECKLAKE MR. Fiber Burden and Asbestos-related Lung Disease : Determinants of Dose-Response Relationships. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994a, **150** : 1488-1492.

BECKLAKE MR. The epidemiology of asbestosis. *In* : *Mineral fibers and health*, Liddell D, Miller K (Eds). CRC Press, Boca Raton, FL, 1991, pp 103-119.

BECKLAKE MR, GIBBS GW, ARHIRII M, HURWITH S. Respiratory changes in relation to asbestos exposure in manifacturing processes. (abstract) *Am Rev Respir Dis.* 1980, **121** : 223.

BECKLAKE MR, LIDDELL FDK, MANFREDA J, MCDONALD JC. Radiological changes after withdrawal from asbestos exposure. *Br J Ind Med*. 1979, **36** : 23-28.

BEDU M, CHEMINAT J CL, MAILLET J, PERDRIZET S, MOLINA C. Etude radiologique et fonctionnelle respiratoire au long cours après exposition à l'amiante. *Rev Mal Resp*. 1985, **2** : 139-144.

BERRY G, GILSON JC, HOLMES S, LEWINSOHN HC, ROACH SA. Asbestosis : A study of dose-response relationships in an asbestos textile factory. *Br J Ind Med.* 1979, **36** : 98-112.
BIGNON J. Mineral fibres in the non-occupational environment. *In* : *Non occupational exposure to mineral fibres*, Bignon J, Peto J, Saracci R (Eds). Lyon, IARC Scientific Publication n° 90, 1989, pp 3-29.

BLANC PO, GOLDEN JA, GAMSU G, ABERLE DR, GOLD WR. Asbestos exposure-cigarette smoking interactions among shippard workers. *JAMA.* 1988, **259** : 370-373.

BOURBEAU J, ERNST P. Between and within-reader variability in the assessment of pleural abnormality using the ILO 1980 International Classification of Pneumoconioses. *Am J Ind Med* 1988, **14 :** 537-543.

BRESNITZ EA, GILMAN MJ, GRACELY EJ, AIROLDI J, VOGEL E. Asbestos-related radiographic abnormalities in elevator construction workers. *Am Rev Respir Dis.* 1993, **147 :** 1341-1344.

CASTELLAN RM, SANDERSON WT, PETERSON MR. Prevalence of radiographic appearance of pneumoconiosis in an unexposed blue collar population. *Am Rev Respir Dis.* 1985, **131** : 684-686.

CHAILLEUX G, RAMBEAUX A, DE LAJARTRE AY, DELUMEAU J. Pathologie pleurale bénigne de l'amiante. *Rev Pneumol Clin.* 1988, **44 :** 166-180.

CHERIN A, BROCHARD P, BRECHOT JM, PASCANO T, AMEILLE J. Diagnostic radiologique des plaques pleurales asbestosiques : techniques d'imagerie thoracique, stratégie de mise en œuvre. *Arch Mal Prof.* 1991, **52 :** 25-32.

CHURG A. Asbestos-related disease in the workplace and the environment : controversial issues Monographs in pathology : *The lung, current concepts*.1993a, **36** : 54-77.

CHURG A, VEDAL S Fiber Burden and Patterns of Asbestos-related Disease in Workers with Heavy Mixed Amosite and Chrysotile Exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, **150** : 663-669.

CHURG A, WRIGHT JL, VEDAL S. Fiber burden and patterns of asbestos-related disease in chrysotile miners and millers. *Am Rev Respir Dis.* 1993b, **148 :** 25-31.

COOKSON W, DE KLERK NH, MUSK AW, AMSTRONG B, GLANCY JJ, HOBBS MS. Prevalence of radiographic asbestosis in crocidolite miners and millers at Wittenoom, Western Australia. *Br J Ind Med*. 1986a, **43** : 450-457.

COOKSON W, DE KLERK N, MUSK AW, GLANCY JJ, ARMSTRONG B, HOBBS MS. The natural history of asbestosis in former crocidolite workers of Wittenoom gorge. *Am Rev Respir Dis.* 1986b, **133** : 994-998.

CORDIER S, LAZAR P, BROCHARD P, BIGNON J, AMEILLE J, PROTEAU J. Epidemiologic investigation of respiratory effects related to environment of exposure to asbestos inside insulated buildings. *Arch Environ Health.* 1987, **42 :** 303-308.

CORDIER S, THERIAULT G, PROVENCHER S. Radiographic changes in a group of chrysotile miners and millers exposed to low asbestos dust concentrations. *Br J Ind Med.* 1984, **41 :** 384-388.

DE KLERK NH, COOKSON WOC, MUSK AW, ARMSTRONG BK, GLANCY JJ. Natural history of pleural thickening after exposure to crocidolite. *Brit J Ind Med.* 1989, **46 :** 461-467.

DELCLOS DL, WILSON K, BRADLEY BL. Influence of smoking on radiographic profusion and pleural changes in asbestos-exposed subjects. *J Occup Med.* 1990, **32 :** 577-581.

DEMERS RY, NEALE AV, ROBINS T, HERMAN SC. Asbestos-related pulmonary disease in boilermakers. *Am J Ind Med*. 1990, **17 :** 327-339.

DOLL R, PETO J. Effects on health of exposure to asbestos, Review for the UK Health and Safety Executive, 1985.

EHRLICH R, LILIS R, CHAN E, NICHOLSON WJ, SELIKOFF IJ. Long term radiological effects of short term exposure to amosite asbestos among factory workers. *Brit J Ind Med.* 1992, **49 :** 268-275.

ENARSON DA, EMBREE V, MACLEAN L, GRZYBOWSKI S. Respiratory health in chrysotile asbestos miners in Britih Columbia : A longitudinal study. *Br J Ind Med.* 1988, **45 :** 459-463.

EPLER GR, FITZGERALD MX, GAENSLER EA, CARRINGTON CB. Asbestose-related disease from household exposure. *Respiration.* 1980, **39 :** 229-240.

FINKELSTEIN M. Asbestosis in long term employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Am Rev Respir Dis.* 1982, **124** : 496-501.

FINKELSTEIN MM, VINGILIS JJ. Radiographie abnormalities among asbestos-ciment workers. *Am Rev Respir Dis.* 1984, **129 :** 17-22.

FISCHBEIN A. Respiratory findings among millwright and machinery erectors : identification of health hazards from asbestos in place at work. *Environ Res*. 1993, **61 :**25-35.

FRUMKIN H, PRANSKY G, COSMATOS I. Radiologic detection of pleural thickening. *Am Rev Respir Dis.* 1990, **142 :** 1325-1330.

GOLDBERG P, GOLDBERG M, MARNE MJ. Incidence of pleural mesothelioma in New Caledonia. A ten year survey (1978-1987). *Ann Environ Health.* 1991, **26 :** 306-309.

GREENE R, BOGGIS C, JANTSCH H. Asbestos related pleural thickening : effect of threshold criteria on interpretation. *Radiology.* 1984, **152 :** 569-573.

Health Effects Institute. Asbestos Research (HEI-AR) report : asbestos in public and commercial buildings : a litterature review and synthesis of current knowledge.Health Effects Institute. Cambridge. 1991.

HILT B. Nonmalignant asbestos diseases in workers in an electrochemical plant. *Br J Ind Med.* 1987, **44 :**621-626.

HILT B, HILLERDAL G, LUND-LARSEN PG, LIEN JT, LANGARD S. Asbestos-related radiographic changes by ILO classification of 10 x 10 cm chest X-Rays in a screening of the general population. *J Occup Environ Med.* 1995, **37 :** 189-193.

HIRAOKA T, HIRO Y, KOHYAMA N, MORINAGA K. Anthrophyllite exposure and endemic plaques in Japon. Proceedings of the 8th International Conference on Occupational Diseases. Prague 14-17.9. 1992. Geneva International Labour Organisation 1993, pp 248-253.

HOBBS MST, WOODWARD SD, MURPHY B, MUSK AW and ELDERJE. The incidence of pneumoconiosis, mesothelioma and other respiratory cancer in men engaged in mining and milling crocidolite in Western Australia *In* : *Biological Effect of Mineral Fibers*, Wagner JC (Ed) IARC Scientific Publication No 30, Lyon, 1980, p 615

HUGHES J M, WEILL H, HAMMAD Y. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufactoring plants. *Br J Ind Med*. 1987, **44** : 161-174.

International Labour Office. *Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis.* International Labour Office Occupational Safety and Health series n° 22-1980. Geneva Switzerland

IRWIG LM, DU TOIT RSJ, SLUIS-CREMER GK, THOMAS RG. Risk of asbestosis in crocidolite and amosite mines in South Africa : an erratum. *Am J Ind Med.* 1984, **5** :479-483.

IRWIG LM, SLUIS-CREMER GK, SOLOMON A, THOMAS RG, HAMEL PPH, WEBSTER I, HOSTIE T. Risk of asbestosis in crocidolite and amosite mines in South Africa. *Ann NY Acad Sci.* 1979,**330** : 35-52.

JAKOBSSON K, STROMBERG V, ALBIN M, WELINDER H, HAGMAN L. Radiological change in asbestos-cement workers. *Occup Environ Med.* 1995, **52 :** 20-28.

JARVHOLM B. Pleural plaques and exposure to asbestos : a mathematical model. *Int J Epidemiol.* 1992, **21** : 1180-1183.

JONES RN, DIEM JE, HUGHES JM, HAMMAD YY, GLINDMEYER HW, WEILL H. Progression of asbestos effects : a prospective longitudinal study of chest radiographs and lung function. *Br J Ind Med.* 1989, **46** : 97-105.

KALBFLEISCH JD, PRENTICE RL. Statistical analysis of failure time data New York : John Wiley, 1980

KARJALAINEN A, KARHUNEN PJ, LALU K, PENTILLA A, VANHALA C, KYYRONEN P, TOSSAVAINEN A. Pleural plaques and exposure to mineral fibres in a male urban necropsy population. *Occup Environ Med.* 1994, **51 :** 456-460

LEVIN SM, SELIKOFF IJ. Radiological abnormalities and asbestos exposure among custodian of the New York City Board of Education. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330 :** 530-539.

LIDDELL D, EYSSEN G, THOMAS D, MC DONALD C. Radiological changes over 20 years in relation to chrysotile exposure in Quebec. *In* : *Inhaled particles and vapours IV,* Walton WH (Ed) Oxford : Pergamon Press 1977, pp 799-812

LIDDELL FDK, MORGAN WKC. Methods of assessing serial films of the pneumoconioses : a review. *J Soc Occup Med.* 1978, **28 :** 6-15

LILIS R, MILLER A, GODBOLD J, CHAN E, SELIKOFF IJ. Pulmonary function and pleural fibrosis : quantitative relationship with an integrative index of pleural abnormalities. *Am J Ind Med.* 1991, **20 :** 145-161.

LILIS R, MILLER A, GODBOLD J, CHAN E, SELIKOFF IJ. Radiographic abnormalities in asbestos insulators : effects of duration from onset of exposure and smoking. Relationships of dyspnea with parenchymal and pleural fibrosis. *Am J Ind Med.*1991, **20** : 1-15.

LILIS R, SELIKOFF IJ, LERMAN Y, SEIDMAN H, GELB SK. Asbestosis : Interstitial pulmonary fibrosis and pleural fibrosis in a cohort of asbestos insulation workers : Influence of cigarette smoking. *Am J Ind Med.* 1986, **10 :** 459-470.

MARCUS K, JÄRVOHLM BG, LARSSON S. Asbestos-associated lung effects in car mechanics. *Scand J Work Environ Health.* 1987, **13 :** 252-254.

MCLOUD TC, WOODS BO, CARRINGTON CB, EPLER GR, GAENSLER EA. Diffuse pleural thickening in asbestos-exposed population : prevalence and causes. *AJR.* 1985, **144 :** 9-18.

MCMILLAN GHC, PETHYBRIDGE RJ, SHEERS G. Effects of smoking on attack rates of pulmonary and pleural lesions related to exposure to asbestos dust. *Brit J Ind Med.* 1980, **37 :** 268-272.

MICHAELS D, ZOLOTH S, LACHER M, HOLSTEIN E, LILIS R, DRUCKER E. Asbestos disease in sheet metal workers : II. Radiologic signs of asbestosis among active workers. *Am J Ind Med.* 1987, **12** : 595-603.

MURPHY RL Jr, GAENSLER EA, FERRIS BG, FITZGERALD M, SOLLIDAY N, MORRISEY W. Diagnosis of « asbestosis ». Observations from a longitudinal survey of shipyard pipe coverers. *Am J Med.* 1978, **65** : 488-498.

MURPHY RLH, FERRIS BG, BURGESS WA, WORCESTER J, GAENSLER EA. Effects of low concentrations of asbestos : clinical, environmental, radiologic and epidemiologic observations in shipyard pipecoverers and controls. *N Engl J Med.* 1971, **285 :** 1271.

OLIVER CL, SPRINCE NL, GREENE R. Asbestose-related disease in public school custodians. *Am J Ind Med.* 1991, **19 :** 303-316

OLIVER LC, EISEN EA, GREENE RE, SPRINCE NL. Asbestos-related disease in railroad workers. A cross sectional study. *Am Rev Respir Dis.* 1985, **131 :** 499-504.

PETO J, DOLL R, HERMON C, BINNS W, CLAYTON R, GOFFE T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg.* 1985, **29 :** 305-355.

PIERRE N, IWATSUBO Y, AMEILLE J, CORDIER S, MANDEREAU L, RAIX A, FREDDY M, DELAGE A, BIGNON J, BROCHARD P. Etude longitudinale des anomalies radiologiques chez des sujets travaillant dans des locaux floqués à l'amiante. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 1995, **43 :** 432-443.

REY F, BOUTIN C, STEINBAUER J et al : Environmental pleural plaques in an asbestos exposed population of northeast corsica. *Eur Respir J.* 1993, **6 :** 978-982.

ROBINS TG, GREEN MA. Respiratory morbidity in workers exposed to asbestos in the primary manufacture of building materials. *Am J Ind Med.* 1988, **14** : 433-448

ROGAN W, GLADEN B, ROGAN N. US prevalence of occupational pleural thickening : a look at chest X rays from the first national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol.* 1987, **126 :** 893-900

ROSENSTOCK L, BARNHART S, HEYER NJ, PIERSON DJ, HUDSON LD. The relation among pulmonary function, chest roentgenographic abnormalities and smoking status in an asbestos exposed cohort. *Am Rev Respir Dis.* 1988, **138** : 272-277.

ROSSITER CE, BRISTOL LJ, CARTIER PH, GILSON JC, GRAINGER TR, SLUIS-CREMER GK, MCDONALD JC. Radiographic changes in chrysotile asbestos mine and mill workers of Quebec. *Arch Environ Health.* 1972, **24** : 388-400.

ROSSITER CE, HARRIES PG. US Naval dockyards asbestos study : survey of the sample population aged 50-59 years. *Br J Ind Med.* 1979, **36 :** 281-291.

Royal Commission on Matters of Health and Safety Arising from the Use of Asbestos in Ontario Toronto : Queen's Printer for Ontario, 1984

SARGENT EN, GORDONSON JS, JACOBSON G, BIRNBAUM W, SHAUT M. Bilateral pleural thickening : a manifestation of asbestos dust exposure. *AJR.* 1978, **131 :** 579-585.

SCHWARTZ DA. New developments in asbestos-induced pleural disease. *Chest.* 1991, **99 :** 191-198.

SCHWARTZ DA, FUORTES LJ, GALVIN JR, SCHMIDT LE, LEISTIKOW BN, LAMARTE PP, MERCHANT JA. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1990, **141 :** 321-326.

SELIKOFF IJ, LILIS R, LEVIN G. Asbestotic radiological abnormalities among united states merchant marine seamen. *Br J Ind Med.* 1990, **47** : 292-297

SEPULVEDA MJ, MERCHANT JA. Roentgenographic evidence of asbestos exposure in a select population of railroad workers. *Am J Ind Med.* 1983, **4 :** 631-639.

SIDER L, HOLLAND EA, DAVIS TM, CUGELL DW. Changes on radiographs of wives exposed to asbestos. *Radiology.* 1987, **164 :** 723-726.

SLUIS-CREMER GK. Asbestos disease at low exposure after long residence time. *Ann NY Acad Sci*. 1991, **643** : 182-193.

SLUIS-CREMER GK, HESSEL PA, HNIZDO E. Factors influencing the reading of small irregular opacities in a radiological survey of asbestos miners in South Africa. *Arch Environ Health.* 1989a, **44 :** 237-243.

SLUIS-CREMER GK, HNIZDO E. Progression of irregular opacities in asbestos miners. *Br J Ind Med.* 1989b, **46** : 846-852.

THOMAS DC. Program « RISK »and users manual Montreal : Department of Epidemiology and Health, Mc Gill University, 1980

VELONAKIS EG, TSORVA A, TZONOU A, TRICHOPOULOS D. Asbestos-related chest X-Ray changes Among greek merchant marine Seamen. *Am J Ind Med*. 1989, **15** : 511-516

VIALLAT JR, BOUTIN C, PIETRI JF, FONDARI J. Late progression of radiographic changes in Canari Chrysotile mine and mill ex-workers. *Arch Environ Health*. 1983, **38** : 54-58.

VOISIN C, MARIN I, BROCHARD P, PAIRON JC. Environmental airborne tremolite asbestos pollution and pleural plaques in Afghanistan. *Chest.* 1994, **106 :** 974-986.

WEILL H, ROSSITER CE, WAGGENSPACK C, JONES RN, ZISKIND MM. Differences in lung effects resulting from chrysotile and crocidolite exposure. *In* : *Inhaled Particle IV*, Walton WH McGovern B (Eds). Pergamon Press, Oxford, 1977, pp 789 - 796

WEILL H, ZISKIND MM, WAGGENSPACK C, ROSSITER CE. Lung function consequences of dust exposure in asbestos-cement manufacturing plants *Arch Environ Health*.1975, **30** : 88-97.

WEISS W. Cigarette smoking and diffuse pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1969, **99** : 67-72

WEISS W, LEVIN R, GOODMAN L. Pleural plaques and cigarette smoking in asbestos workers. *J Occup Med.* 1981, **23 :** 427-430.

WELSH LS, MICHAELS D, ZOLOTH SR and the National Sheet Metal Examination Group : The National Sheet Metal Worker Asbestos Disease Screening Program : radiologic findings. *Am J Int Med.* 1994, **25 :** 635-648.

14 AMIANTE ET CANCERS DU LARYNX

1. Etudes de cohortes

2. Etudes cas-témoins

3. Autres études épidémiologiques

4. Problèmes méthodologiques

Conclusions

Références bibliographiques

14 Amiante et cancers du larynx

Dans la plupart des publications recherchant une éventuelle élévation du risque de cancer des voies aéro-digestives supérieures chez les personnes exposées à l'amiante, seul le cas du cancer du larynx est envisagé. Les conclusions demeurent controversées, mais la plupart des experts concluent soit à une absence de démonstration, soit à un impact faible qui s'exprime essentiellement chez les gros fumeurs. L'existence d'une association amiante-tabac est, pour cette localisation cancéreuse, moins claire que pour la plèvre et le poumon (McDonald, 1990). Dans le rapport HEI-AR (1991), il est brièvement signalé que de faibles excès de cas de tumeurs du larynx, de l'oropharynx et de l'appareil digestif ont été cités dans quelques cohortes de sujets exposés à l'amiante (Doll &Peto, 1987 ; Hillerdal & Lindholm, 1989).
Etude de la littérature

Plusieurs revues générales ont été publiées ces dernières années. Ces revues (Chan & Gee, 1988 ; Edelman, 1989 ; Parnes, 1990 ; Smith *et al.*, 1990 ; Kraus *et al.*, 1995) facilitent l'analyse de la littérature, qui est abondante depuis 20 ans en ce qui concerne le risque de cancer du larynx en relation avec l'amiante. On résumera tout d'abord ces revues de littérature (études de cohortes puis études cas-témoins), puis on envisagera les conclusions qui peuvent être tirées des données disponibles.

1. Etudes de cohortes

Les auteurs ont passé en revue les études de mortalité par cancer du larynx. Dans les tableaux 1 à 5, on a résumé les résultats de ces études de cohorte, présentés sous forme de SMR (ratio standardisé de mortalité) ou de risque relatif. Bien entendu, beaucoup des études analysées par chaque auteur se retrouvent dans toutes les synthèses présentées ici.

Tableau 1 : Amiante et cancer du larynx. Etudes de cohortes. Revue de Edelman (1989)

Auteurs	Année	Cohortes	O/A#	SMR##
Mancuso et Coulter	1963	1.266 hommes & 229 femmes exposés	1/0.38	2.63
Lumley	1976	1.377 cancers enregistrés (chantiers navals)	20/18.5	1.08
Puntoni *et al.*	1979	492 hommes exposés	2/1.87	1.07
		1.698 hommes non exposés	13/5.8	2.24*
Selikoff *et al.*	1979	17.800 hommes exposés	9/4.7	1.91
Rubino *et al.*	1979	952 hommes exposés (chrysotile)	6/1.9	3.16*
McDonald *et al.*	1980	10.939 hommes exposés (> 1 mois)	16/15.0	1.07
Clemmensen et Hjalgrim-Jensen	1981	5.686 hommes exposés (amiante-ciment)	0/2.88	0.0
Berry et Newhouse	1983	9.087 hommes exposés (friction)	2/3.6	0.56

Newhouse *et al.*	1985	4.400 hommes non exposés 1.400 calorifugeurs	3/1.6 0/0.26	1.88 0.0
Peto *et al.*	1985	145 hommes (amiante textile avant 1933)	0/0.22	0.0
		3.211 hommes (amiante textile, 1933-1974)	4/2.58	1.55
Gardner *et al.*	1986	2.167 hommes exposés (amiante-ciment)	1/1.1	0.91
Enterline *et al.*	1987	1.074 hommes exposés retraités	2/1.75	1.14
Hughes *et al.*	1987	6.931 hommes exposés (amiante-ciment)	3/5.4	0.56

#O = nombre de décès par cancer du larynx observé, A = nombre de décès par cancer du larynx attendu

SMR = rapport standardisé de mortalité. *p < 0.05

Edelman (1989) conclut cette revue de 13 études en considérant que les 2 seules études qui montrent une augmentation significative du SMR ne tiennent pas compte du tabagisme qui peut à lui seul avoir entraîné une augmentation du SMR. L'usage du tabac a pu être plus prévalent chez les travailleurs exposés à l'amiante que chez dans les populations de référence

Tableau 2 : Amiante et cancer du larynx. Etudes de cohortes. Revue de Chan et Gee (1988)

Auteurs	Année	Effectifs	Années après l'exposition	Nbre de cas de cancers du larynx	SMR ou Risque Relatif
McDonald *et al.*	1980	11.379	> 29	16	1.07
McDonald *et al.*	1983	2.543	> 20	3	-
Thomas *et al.*	1982	1.970	Variable	0	-
Hodgson et Jones	1986	31.150	Variable	-	-
Botha *et al.*	1986	18.278	Variable	4	-
Blot *et al.*	1979	-	Variable	-	1.17
Selikoff *et al.*	1979	17.800	Variable	9	1.91
Puntoni *et al.*	1977	2.348	> 10	8	1.57
Puntoni *et al.*	1979	*34.746	Variable	15	1.96
Newhouse	1969	4.000	> 20	2	5.41
Newhouse *et al.*	1985	5.100 **	> 20	3	3.70
Rubino *et al.*	1979	900	Variable	6	3.16

* personne-années d'observation.

** 4.000 des 5.100 cas figuraient dans la référence Newhouse, 1969

.

Chan et Gee notent que sur les 6 études de cohortes montrant des SMR ou des risques relatifs variant de 1.91 à 5.41, aucun ajustement n'a été réalisé pour les consommations d'alcool et de tabac et ils concluent à l'absence d'association entre exposition à l'amiante et cancer du larynx.

Tableau 3 : Amiante et cancer du larynx. Etudes de cohortes. Revue de Parnes (1990)

Auteurs	Année	Effectifs	Nombre de cas de cancer du larynx	SMR
Selikoff *et al.*	1964	632	0	-
Selikoff *et al.*	1968	370	0	-
Caston *et al.*	1972	1.234	-	-
Segnan et Tanturri	1976	-	12	2.3
Graham *et al.*	1977	617	14	1.39
Rubino *et al.*	1979	900	6	3.33
Blot *et al.*	1979	-	-	1.18
McDonald et Liddell	1979	11.379	17	1.07
McDonald *et al.*	1983	2.543	3	-
Nicholson *et al.*	1979	544	-	-
Hammond *et al.*	1979	17.800	27	3.6
Anderson et Enterline	1979	1.075	-	-
Hirsch *et al.*	1979b	55	-	-
Meurman *et al.*	1979	793	-	-
Puntoni *et al.*	1979	2.190	15	1.9
Newhouse et Berry	1979	4.600	-	-
Selikoff *et al.*	1980	17.800	11	2.3
Clemmensen *et al.*	1981	6.372	6	2.1
Seidman *et al.*	1982	17.800	11	2.3
Thomas *et al.*	1982	1.970	-	-
Newhouse *et al.*	1985	5.100	3	3.70
Liddell *et al.*	1984	11.379	21	0.89
Blair *et al.*	1985	293.958	-	NS
Hodgson et Jones	1986	31.150	-	NS

NS non significatif.

Parnes (1990) considère que l'amiante est irritant pour le larynx mais n'est pas un facteur causal de cancer pour le larynx. Dans une publication ultérieure Parnes et Sherman considèrent que l'amiante peut agir comme cofacteur chez des sujets déjà à haut risque de cancer du larynx en raison du tabagisme (Parnes & Sherman, 1991).

Tableau 4 : Amiante et cancer du larynx. Etudes de cohortes. Revue de Smith (1990)

Auteurs	Année	SMR ou Risque Relatif	Intervalle de confiance 90 %
Selikoff *et al.*	1979	1.91	1.00-3.34
Newhouse *et al.* *	1985	3.75	1.01-9.68
Enterline *et al.*	1987	1.14	0.20-3.59
Rubino *et al.**	1979	2.57	-
Puntoni *et al.*	1979	1.96	1.21-3.01
McDonald *et al.*	1980	1.07	0.67-1.63

* Haut niveau d'exposition, cancers du pharynx et de la cavité buccale inclus

Smith *et al.* (1990) ont effectué une métanalyse. Ils ne conservent que les 6 études ayant un effectif suffisant pour que le nombre de cancers laryngés attendus soit au moins de 0.5 et dans lesquelles l'exposition à l'amiante était suffisante pour observer un risque relatif de cancer du poumon supérieur à 2. Les risques relatifs s'échelonnent de 0.81 à 3.75. Dans les 6 études retenues, caractérisées par un niveau d'exposition prolongée, les risques relatifs vont de 0.9 à 1.8 dans 4 études et sont de 13 et 14.5 dans les 2 études anciennes de Stell et McGill (1973,1975). Ils considèrent comme probable le rôle de l'amiante dans l'augmentation du risque, mais seulement chez les gros fumeurs (« plusieurs études le démontrent avec une forte évidence alors qu'il n'y a pas d'études qui démontrent le contraire avec une forte évidence »). Il sont ainsi d'accord avec Doll et Peto (1987), à l'encontre de Chan et Gee (1988), qui considèrent quant à eux, qu'aucune donnée épidémiologique n'est en faveur d'une association causale.

Tableau 5 : Amiante et cancer du larynx. Etudes de cohortes. Revue de Kraus *et al.* (1995)

					Résultats	
Auteurs	**Année**	**Effectif**	**Description**	**O/A**	**SMR (ou RR)**	**test**
Mancuso et Coulter	1963	1.945	usine d'amiante	1/ 0.38	2.6	?
Newhouse et Berry	1973	1.327	-	2/ 0.37	5.4	S
Lumley	1976	14.000	chantiers navals	20/ 18.5	1.08	NS
Graham *et al.*	1977	-	mine d'amiante	-	1.39	NS
Paoletti *et al.*	1978	230	amiante ciment	6/ ?	-	-
Puntoni *et al.*	1979	4.246	amiante + quartz	15/ 7.7	1.94	S
Rubino *et al.*	1979	952	mine d'amiante	-	3.16	S
Selikoff *et al.*	1979	17.800	isolateurs	-	2.34	S
Blot *et al.*	1980	-	chantiers navals	-	-	-
McDonald *et al.*	1980	10.939	mines d'amiante,	-	1.07	?

			textiles			
Roggli *et al.*	1980	1.050	observation : 12 ans	2/ 0.63	3.17	?
Clemmensen et Hjalgrim	1981	5.686	amiante ciment	6/ 2.88	2.08	S
Thomas *et al.*	1982	1.592	amiante ciment (1936-77)	0	-	-
McDonald *et al.*	1982	4.137	amiante textile (1938-59)	0	-	-
Englund et Engholm	1982	50.000	exposition hétérogène	8/ 3.3	2.42	?
Berry et Newhouse	1983	13.460	friction chrysotile (1942-80)	2/ 3.6	0.55	?
McDonald *et al.*	1983	2.543	amiante textile	3/ ?	-	-
Peto *et al.*	1985	3.211	amiante textile	4/ 2.58	1.55	?
Newhouse *et al.*	1985	5.100	usine d'amiante	3/ 0.8	3.75	?
Botha *et al.*	1986	6.700	mine crocidolite	4/ ?	-	-
Szeszenia *et al.*	1986	2.403	usine d'amiante	?	?	NS
Gardner *et al.*	1986	2.167	amiante ciment (1941-83)	-	0.91	?
Enterline *et al.*	1987	1.047	usine d'amiante	2/ 1.75	1.14	NS
Hughes *et al.*	1987	6.931	usine d'amiante	3/ 5.4	0.55	NS
Armstrong *et al.*	1988	6.505	mine d'amiante (1943-66)	?	1.09	NS
Raffn *et al.*	1989	7.996	amiante ciment	?	5.05	S
Liddell *et al.*	1990	11.379	production chrysotile 1990		1.07	NS
Piolatto *et al.*	1990	27.010	personnes/années (1946-87)	8/ 3	2.67	S
Botta*et al.*	1991	2.608	amiante ciment (1950-86)	5/ 7.1	0.70	NS
Navratil *et*	1991	261	usine	1/ ?	-	-

al.			d'amiante (1966-87)			
Giaroli *et al.*	1994	3.341	amiante ciment	2/2.43	0.8	NS

S significatif. ? signification incertaine. NS non significatif

Kraus *et al.* concluent à un rôle incertain de l'amiante vis à vis du cancer du larynx ; ils considèrent que chez les fumeurs l'amiante peut être un facteur causal, mais dont l'effet serait faible.

2. Etudes cas-témoins

Les mêmes auteurs ont également analysés les études de type cas-témoins concernant l'association entre cancer du larynx et exposition à l'amiante. La synthèse des résultats est présentée dans les tableaux 6 à 10, sous forme de odds ratios (OR)

Tableau 6 : Amiante et cancer du larynx. Etudes cas-témoins. Revue de Chan et Gee (1988)

Auteurs	Année	Nombre de cas	Odds Ratios	P
Elwood *et al.*	1984	154	-	NS
Hinds *et al.*	1979	47	1.75	NS
Blot *et al.*	1980			
Noirs		11	2.4	NS
Blancs		2	0.23	NS
Olsen et Sabroe	1984	17	1.8	NS
Burch *et al.*	1981	14	1.6	NS
Shettigara et Morgan	1975	43	oo	< 0.001
Morgan et Shettigara	1976	54*	13	< 0.001
Stell et McGill	1973a	100	14.5	< 0.001
Stell et McGill	1975	119 **	14.8	< 0.001

NS non significatif
* 43 des 54 cas figuraient dans la référence Shettigara et Morgan(1975)
** 100 des 119 cas figuraient dans la référence Stell et McGill (1973)

Cette revue de 9 études cas-témoins conduit Chan et Gee à conclure que les OR sont « négligeables » lorsque le tabac et l'alcool sont pris en compte.

Tableau 7 : Amiante et cancer du larynx. Etudes cas-témoins. Revue de Edelman (1989)

Auteurs	Année	Etudes	Odds Ratios
Stell et McGill	1975	119 cas, 119 témoins	14.8 *
Morgan et Shettigara	1976	54 cas, 54 témoins (OR tabac = 9.0*)	13.0 *
Bianchi *et al.*	1978	60 cas, 60 témoins (OR ajusté tabac)	1.9
Hinds *et al.*	1979	47 cas, 47 témoins	1.8

		(OR tabac = 3.0, OR alcool = 1.33)	
Newhouse *et al.*	1980	83 cas (CL & dysplasie), 113 témoins	0.3
Burch *et al.*	1981	184 cas, 184 témoins (OR tabac = 2.3, p = 0.052)	1.6
Olsen et Sabroe	1984	326 cas, 3 témoins/cas (OR ajusté âge, tabac, alcool)	1.8
Zagraniski *et al.*	1986	92 cas, 181 témoins (OR ajusté tabac, alcool)	1.1

* * $p < 0.05$

Si l'on écarte les anciennes études de Stell et McGill dont la méthodologie est inadéquate, aucune étude n'observe d'élévation significative des odds ratios.

Tableau 8 : Amiante et cancer du larynx. Etudes cas-témoins. Revue de Parnes (1990)

Auteurs	Année	Nombre de cas	Odds ratios	p
Wynder *et al.*	1956	209	-	NS
Stell et McGill	1973	100	14.5	< .001
Stell et McGill	1973	119	14.8	< .001
Morgan et Shettigara	1976	54	13	< .001
Greiner *et al.*	1978	397	-	NS
Bianchi *et al.*	1978	60	-	NS
Hinds *et al.*	1979	47	1.75	NS
Hillerdal et Lindholm	1980	156	-	NS
Blot et al	1980	87	1.0	NS
Newhouse *et al.*	1980	15	-	NS
Burch *et al.*	1981	204	1.33	NS
Flanders et Rothman	1982	90	0	NS
Flanders *et al.*	1984	42	0	NS
Elwood *et al.*	1984	154	0	NS
Shettigara et Morgan	1975	43	12	< .001
Olsen et Sabroe	1984	326	-	NS
Zagraniski *et al.*	1986	92	-	NS
Brownson et Chang	1987	63	-	NS

NS = non significatif.

La conclusion de Parnes est identique à celles d'Edelman et Chan et Gee : l'amiante ne peut être impliquée comme cause du cancer du larynx, aucune étude avec ajustement sur tabac et alcool ne montrant d'association significative.

Tableau 9 : Amiante et cancer du larynx. Etudes cas-témoins. Revue de Smith (1990)

		Pourcentage de sujets exposés			Intervalle de Confiance
Auteurs	**Année**	**Cas**	**Contrôles**	**Odds ratios**	**90 %**
Stell et McGill	1973	31/100	3/100	14.5	6.3-33.6
Morgan et Shettigara	1976	13/54	1/54	13.0	3.5-48.5
Hinds *et al.*	1979	25/47	19/47	1.8	0.9-3.6
Blot *et al.*	1980	13/63	75j341	0.9	0.5-1.6
Burch *et al.*	1981	14/184	9/184	1.6	0.8-3.4
Olsen et Sabroe	1984	17/326	34/1134	1.8	1.0-3.4

Smith *et al.* concluent à l'absence de preuves d'excès de risque de cancer du larynx lié à l'amiante. Ils soulignent cependant que les enquêtes cas-témoins examinées prennent mal en compte les niveaux d'exposition à l'amiante, ce qui interdit toute conclusion fiable.

Tableau 10 : Amiante et cancer du larynx. Etudes cas-témoins. Revue de Kraus *et al.* (1995)

Auteurs	**Année**	**Effectifs**	**Nombre de témoins**	**Autres Facteurs**	**Odds ratios**
Stell et McGill	1973	100	100	14.5	
Shettigara et Morgan	1975	43	43	T, A	
Stell et McGill	1975	119	?		« relation causale vérifiée »
Morgan et Shettigara	1976	54	54	T	» risque accru »
Wynder *et al.*	1976	314	?	T, A	» non évalué »
Bittersohl	1977	40	?	T	« relation causale vérifiée »
Bianchi *et al.*	1978	60	?	T	NS
Hinds *et al.*		69	47	T, A	1.7 N
Blot *et al.*	1979	64	?	T, A	0.9 NS
Newhouse *et al.*	1980	83	133	T, A	0.4 NS
Burch *et al.*	1981	204	204	T, A	1.4 NS
Elwood *et al.*	1984	154	?	T, A	NS

Olsen et Sabroe	1984	326	1.134	T, A	1.8 significati f
Zagraniski *et al.*	1986	92	181	T	1.1
Viallat *et al.*	1986	50	100	T	« relation causale vérifiée »
Brown *et al.*	1988	183	?	T, A	1.46 NS
Ahrens *et al.*	1991	100	?	T, A	1.1 NS
Maier *et al.*	1991	100			1.2 NS
Maier *et al.*	1992	164	656	T, A	1.0 NS
Zheng *et al.*	1992	201	414	T, A	2.0 S
Wortley *et al.*	1992	235	547	T, A	1.0-1.4 NS
Muscat et Wynder	1992	194	184	T, A	0.8-1.4 NS

T, A = Tabac, Alcool.

Kraus *et al.* soulignent, comme Chan et Gee, Edelman, Doll et Peto, et Smith *et al.*, que les résultats des études sont discordants car certaines sont critiquables dans leur méthodologie (non-prise en compte des facteurs individuels, informations insuffisantes sur l'exposition).

Les études sur l'animal exposé à l'amiante, même lorsque l'animal est exposé simultanément à la fumée de tabac, n'ont pas démontré que l'amiante augmente le taux de cancer laryngé (Smith *et al.*, 1990). L'observation de fibres d'amiante dans l'épithélium laryngé de 2 patients exposés atteints de cancer du larynx (Hirsch *et al.*, 1979a) ou de corps asbestosiques chez 5 travailleurs exposés (Roggli *et al.*, 1980) prouve que les fibres d'amiante peuvent atteindre le larynx et y séjourner. Ceci suggère que l'amiante pourrait au niveau du larynx jouer un rôle carcinogène chez les fumeurs. L'adhésion de la fumée de cigarettes aux fibres d'amiante pourrait favoriser la pénétration des fibres et réduire le catabolisme des carcinogènes (Hobson *et al.*, 1988).

Le tableau 11 et la figure 1 résument les discordances relevées par Kraus *et al.* dans leur revue de littérature.

Tableau 11 : Conclusions des auteurs des études les plus récentes sélectionnées par Kraus (1995)

Auteurs	Année	Conclusions des auteurs
Cowles	1983	Synergie possible avec le tabac
Cann et Fried	1984	Risque restreint à un sous-groupe de sujets exposés
Alderson	1986	Le risque actuel est faible
Münzel	1986	La relation causale est possible dans certains cas
Doll et Peto	1987	L'amiante est une cause du cancer du larynx
Chan et Gee	1988	L'épidémiologie ne permet pas d'établir une relation causale
Edelman	1989	Une relation est improbable
Smith *et al.*	1990	L'amiante est une cause probable du cancer du

		larynx
Deitmer	1990	La relation causale doit être considérée comme prouvée
Liddell	1990	La relation causale n'est pas évidente
Greenberg et Roggli	1992	L'amiante, associée au tabac et à l'alcool, est un facteur de risque du cancer du larynx

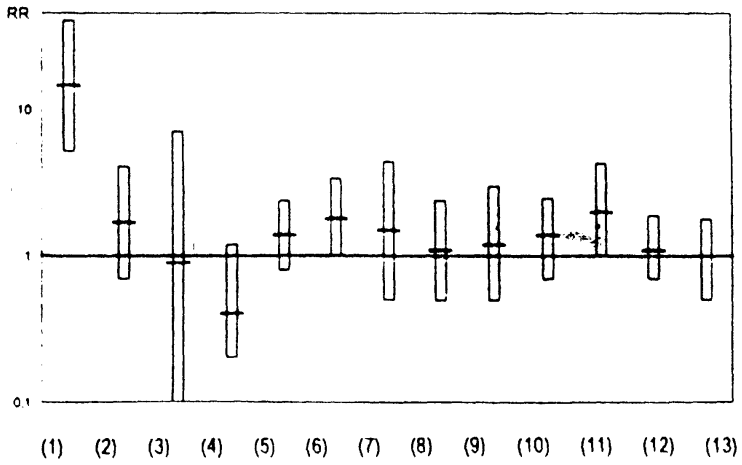


Figure 1 : Présentation logarithmique des résultats de 13 études cas-témoins pour lesquelles les risques relatifs et les intervalles de confiance à 95 % sont donnés par les auteurs.

1 Stell & McGill, 1973. 2 Hinds *et al.*, 1979. 3 Blot *et al.*, 1980. 4 Newhouse *et al.*, 1980. 5 Burch *et al.*, 1981. 6 Olsen & Sabroe, 1984. 7 Brown *et al.*, 1988. 8 Ahrens *et al.*, 1991. 9 Maier *et al.*, 1991. 10 Parnes & Sherman, 1991. 11 Zheng *et al.*, 1992. 12 Muscat & Wynder, 1992. 13 Maier *et al.*, 1992.

3. Autres études épidémiologiques

Dans une étude cas-témoins, Mehlman (1991) observe un OR de 3.5 (IC 1.1-7.9) associé à l'amiante, chez les fumeurs de plus de 30 paquets-année, de 3.2 (IC 1.4-7.5) pour les buveurs quotidiens, mais pas d'excès de risque chez les sujets exposés à l'amiante qui ne sont ni fumeurs, ni buveurs.

Nokso-Koivisto et Pukkala (1994), dans une cohorte de 8391 chauffeurs de locomotives fonctionnant au charbon puis au diesel, antérieurement exposés en atelier pendant 2 ans à l'anthophyllite (en moyenne 5 fibres (> 5 mu)/ cm^3) observent un risque relatif de 1.7 pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx.

Saracci (1987), à partir de 2 études (Hinds *et al.*, 1979 ; Olsen & Sabroe, 1984) étudiant la relation cancer du larynx, tabac, alcool et amiante, ne considère pas que les données soient suffisantes pour affirmer l'existence d'une interaction tabac amiante dans le cancer du larynx.

Liddel (1990) dans une cohorte de mineurs du Québec exposée au chrysotile, à partir de 18 cancers du larynx observés vs 13.8 attendus, observe que les cas sont concentrés chez les fumeurs. Il estime le risque minime en cas d'exposition au chrysotile à moins de 100f(ml) x années. En 1994, il considère qu'il n'existe aucun risque évident.

Imbernon *et al.* (1995) dans une étude cas-témoins au sein d'une cohorte de 117.000 hommes (1.400.000 personnes/année), incluant 116 cancers du larynx et 4 témoins par cas, observent une tendance à une augmentation non significative des odds ratios dans les groupes les plus exposés à l'amiante, tendance qui disparaît après ajustement sur les facteurs de confusion.

Saric et Vujovic (1994) sur une cohorte de 5590 hommes suivis de 1974 à 1987 notent un risque de cancer du larynx chez les hommes exposés à l'amiante, double de celui de la population de Croatie.

4. Problèmes méthodologiques

Les études portant sur la liaison cancer du larynx-amiante se heurtent essentiellement à quatre types de difficultés.

Le tabac et l'alcool constituent les facteurs essentiels de cancer du larynx. Leur pouvoir carcinogène au niveau du larynx s'exerce selon un modèle multiplicatif. En France, tabagisme et excès de consommation de boissons alcooliques sont présents dans plus de 95 % des cas de cancer du larynx (Brugère *et al.*, 1986). Les risques relatifs (RR) sont de 20 à 40 et plus, pour des consommations quotidiennes de plus de 20 cigarettes et de plus d'un litre de vin (Guénel *et al.*, 1988). Dans les pays anglo-saxons, l'alcoolisme est moins constamment observé et à moindre degré. Tabac et alcool constituent un bruit de fond masquant ou rendant très difficile la mise en évidence de facteurs professionnels (Cauvin *et al.*, 1990). D'autres expositions industrielles (fumées et rejets industriels) sont plus répandus et plus carcinogènes pour le larynx que l'amiante avec des RR de 2 à 6 (Eisen *et al.*, 1994 ; Soskolne *et al.*, 1992). La non-prise en compte des facteurs de confusion alcool-tabac dans nombre d'études anciennes publiées dans les années 70-85 explique les conclusions excessives portées sur le rôle causal de l'amiante dans le cancer du larynx. Dans les études plus récentes l'ajustement pour le tabac est effectué, mais la prise en compte de la consommation d'alcool reste exceptionnelle (Smith *et al.*, 1990).

- La plupart des publications étudiant la relation amiante-cancer du larynx proviennent d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord, pays où l'incidence du cancer du larynx est basse, ce qui rend plus difficile les études de vaste dimension.

- Le terme « cancer du larynx » recouvre en fait deux localisations cancéreuses très différentes : le cancer des cordes vocales (ou glottique) et le cancer de l'étage sus-glottique (ou supraglottique c'est à dire l'épiglotte et les bandes ventriculaires ou fausses cordes vocales). Ces deux cancers s'opposent par :

- la fréquence (selon les pays, le cancer glottique représente de 40 à 80 % des cancers du larynx),

- l'étiologie (le cancer sus-glottique s'apparente aux cancers pharyngés par sa forte liaison avec l'alcool, le cancer glottique est essentiellement dû au tabac et, à un moindre degré, aux éléments carcinogènes de l'environnement qui sont inhalés),

- l'âge de survenue (cancer sus-glottique : environ 55 ans, glottique : 65 ans),

- la gravité (survie à 5 ans : cancer sus-glottique : 45 %, glottique : 90 %),

- la part du cancer laryngé dans les causes de décès des patients qui en sont atteints est très inférieure à celle du cancer du poumon chez les malades atteints de cancer du poumon qui décèdent (cancer sus-glottique : 40 %, glottique : 15 %).

L'analyse séparée de ces deux cancers est rarement faite. Elle est de plus difficile en raison des faibles effectifs observés en milieu exposé à l'amiante. La distinction est d'autant plus importante que la consommation d'alcool demeure moins bien étudiée que celle du tabac et que son niveau reste souvent sujet à caution.

- Dans les études analysées, l'intensité de l'exposition à l'amiante et la durée de l'exposition sont inconstamment précisées : l'exposition est parfois classées en deux niveaux (« low » et « high ») ; la nature de l'amiante en cause n'est pas toujours connue (il s'agit le plus souvent de chrysotile) ; la poussière d'amiante est souvent associée à une inhalation de fumées de diesel, d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (Eisen *et al.*, 1994), d'acide sulfurique (Soskolne *et al.*,1992) qui peuvent être associés au risque de cancer du larynx.

Conclusions

La liaison entre exposition à l'amiante et risque de cancer du larynx n'est pas établie d'après les études publiées. Mais les différentes études réalisées ont pu échouer dans la mise en évidence du risque car :

- les expositions sont mal définies dans leur nature, leur intensité, leur durée,

- les sujets fortement exposés sont parfois inclus dans des groupes comportant un nombre élevé de sujets peu exposés,

- la prise en compte du tabagisme et de l'alcoolisme est rarement correctement envisagée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AHRENS W, JÖCKEL KH, PATZAK W, ELSNER G. Alcohol, smoking and occupational factors in cancer of the larynx : a case-control study. *Am J Ind Med*. 1991, **20** : 477-93

ALDERSON M. *Occupational cancer*. London : Butterworths, 1986

ANDERSON VL, ENTERLINE PE. Asbestos exposure : factors associated with excess cancer in respiratory disease mortality. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330 :** 117-26

ARMSTRONG BK, DE KLERK NH, MUSK AW, HOBBS MS. Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia. *Br J Ind Med.* 1988, **45** : 5-13

BERRY G, NEWHOUSE ML. Mortality of workers maufacturing friction materials using asbestos. *Br J Ind Med.* 1983, **40** : 1-7

BIANCHI C, DIBONITO L, CASTELLI M. Exposition à l'amiante dans le cancer du larynx. *Pathologica.* 1978, **70** : 403-8

BITTERSOHL G. Zum Problem des Asbestinduzierten Larynx-karzinomes. *Z Ges Hyg.* 1977, **13** : 27-30

BLAIR A, WALRATH J, ROGOT E. Mortality patterns among US veterans by occupation : I Cancer. *JNCI.* 1985, **75** : 1039-47

BLOT WJ, MORRIS LE, STROUBE R, TAGNON I, FRAUMENI JF. Lung and laryngeal cancers in relation to shipyard employement in coastal Virginia. *JNCI.* 1980, **65** : 571-5

BLOT WJ, STONE BJ, FRAUMENI JF, MORRIS LE. Cancer mortality in US counties with shipyard industry during world war II. *Environ Res.* 1979, **18** : 281-90

BOTHA JL, IRWING LM, STREBEL PM. Excess mortality from stomach cancer, lung cancer and asbestosis and/or mesothelioma in crocidolite mining districts in South Africa. *Am J Epidemiol*. 1986, **123** : 30-40

BOTTA M, MAGNANI C, TERRACINI B. Mortality from respiratory and digestive cancers among asbestos cement workers in Italy. *Cancer Detect Prev.* 1991, **15** : 445-7

BROWN LM, MASON TJ, PICKLE LW *et al.* Occupational risk factors for laryngeal cancer on the Texas gulf coast. *Cancer Research* 1988, **48** : 1960-4

BROWNSON RC, CHANG JC. Exposure to alcohol and tobacco and the risk of laryngeal cancer. *Arch Environ Health.*1987, **42** : 192-6

BRUGERE J, GUENEL P, LECLERC A, RODRIGUEZ J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. *Cancer.* 1986, **57** : 391-5

BURCH JD, HOWE GR, MILLER AB, SEMENCIW R. Tobacco, alcohol, asbestos and nickel in the etiology of cancer of the larynx. *JNCI.* 1981, **67** : 1219-24

CANN CL, FRIED MP. Determinants and prognosis of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 1984, **17** : 139-50

CASTON JC, FINKLEA JF, SANDIFER SH. Cancer of the larynx and lung in 3 urban Counties in South Carolina. *South Med J.* 1972, **65** : 653-6

CAUVIN JM, GUENEL, LUCE D, BRUGERE J, LECLERC A. Occupational exposure and head and neck carcinoma. *Clin Otolaryngol.* 1990, **15** : 439-45

CHAN CK, GEE JB. Asbestos exposure and laryngeal cancer, an analysis of the epidemiologic evidence.*J Occup Med.* 1988, **30** : 23-7

CLEMMENSEN J, HJALGRIM-JENSEN S. Cancer incidence among 5686 asbestos-cement workers followed from 1943 through 1976. *Ecotoxicol Environ Safety*. 1981, **5** : 15-23

COWLES SR. Cancer of the larynx : occupational and environmental associations. *South Med J*. 1983, **76** : 894-8

DEITMER T. Larynxkarzinom und Asbestexposition. Ein kritische Literaturübersicht. *Laryngol Rhinol Otol*. (Stuttgart) 1990, **69** : 589-94

DOLL R, PETO J. Other asbestos-related neoplasms. *In* : *Asbestos-related malignancy*. Antman K, Aisner J (Eds). Grune & Stratton ; Orlando, London : 1987, 81-96

EDELMAN DA. Laryngeal cancer and occupational exposure to asbestos. *Int Arch Occup Environ Health*. 1989, **61** : 223-7

EISEN EA, TOLBERT PE, HALLOCK MF, MONSON RR, SMITH TJ, WOSKIE SR. Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry. III : a case-control study of larynx cancer. *Am J Ind Med*. 1994, **26** : 185-202

ELWOOD JM, PEARSON JCG, SKIPPER DH, JACKSON SM. Social and occupational factors in the etiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Cancer*. 1984, **34 :** 603-12

ENGLUND A, ENGHOLM G. Asbestos-related cancer in Swedish construction workers. *Arch Immunol Ther Exp*. (Warz) 1982, **30** : 157-60

ENTERLINE PE, HARTLEY J, HENDERSON V. Asbestos and cancer : a cohort followed up to death. *Br J Ind Med*. 1987, **44** : 396-401

FLANDERS WD, CANN CI, ROTHMAN KJ. Work related risk factors for laryngeal cancer. *Am J Epidem.* 1984, **119** : 23-32

FLANDERS WD, ROTHMAN KJ. Occupational risk for laryngeal cancer. *Am J Public Health.* 1982, **72** : 369-72

GARDNER MJ, WINTER PD, PANNETT B, POWELL CA. Follow up study of workers manufacturing chrysotile asbestos cement products. *Br J Ind Med.* 1986, **43** : 726-32

GIAROLI C, BELLI S, BRUNO C. Mortality study of asbestos cement workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994, **66** : 7-11

GRAHAM S, BLANCHET M, ROHRER T. Cancer in asbestos mining and other areas of Quebec. *JNCI.* 1977, **59** : 1139-49

GREENBERG SD, ROGGLI VL. Other neoplasias. *In* : *Pathology of asbestos-associated diseases*. Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds.) Little, Brown and Co : Boston/Toronto/London. 1992

GREINER JF, CONRAUX C, STEBLER S. Réflexions sur l'étiologie des cancers ORL. *Rev de Laryngologie*. 1978, **99** : 129-36

GUENEL P, CHASTANG JF, LUCE D, LECLERC A, BRUGERE J. A study of the interaction of alcohol drinking and tobacco smoking among French cases of laryngeal cancer. *J Epidemiol Community Health.* 1988, **42 :** 350-4

HAMMOND EC, SELIKOFF IJ, SEIDMAN H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 473-89

HEI-AR. Health implications of exposure to asbestos. *In* : *Asbestos in public and commercial buildings.* Health Effects Institute, Cambridge, Ma. 1991, § 6. 1. 5

HILLERDAL G, LINDHOLM C. Laryngeal cancer and asbestos. *J Oto Relat Spec.* 1980, **42** : 233-41

HINDS MW, THOMAS DB, O'REILLY HP. Asbestos, dental X-rays, tobacco and alcohol in the epidemiology of laryngeal cancer. *Cancer.* 1979, **44** : 1114-20

HIRSCH A, BIGNON J, SEBASTIEN P, GAUDICHET A. Asbestos fibers in laryngeal tissue. *Chest.* 1979a, **76** : 697-9

HIRSCH A, DIMENZA L, CARRE A. Asbestos risk among full time workers in an electricity generating power station. *Ann NY Acad Sci.* 1979b, **330** : 137-45

HOBSON J, GILKS B, WRIGHT JL, CHURG. Direct enhancement by cigarette smoke of asbestos fiber penetration and asbestos-induced epithelial proliferation in rat tracheal explants. *JNCI.* 1988, **80** : 518-21

HODGSON JT, JONES RD. Mortality of asbestos workers in England and Wales 1971-1981. *Br J Ind Med.* 1986, **43**, 158-64

HOUTEN L, BROSS IDJ, VIADANA E. *A retrospective survey of cancer in relation to occupation.* DHEW (NIOSH) Publication 77-178, Washington, DC. US Govt. Printing office, 1977

HUGUES JM, WEILL H, HAMMAD YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufactoring plants. *Br J Ind Med.* 1987, **44** : 161-74

IMBERNON E, GOLDBERG M, BONENFANT S, CHEVALIER A, GUENEL P, VATRE R, DEHAYE J. Occupational respiratory cancer and exposure to asbestos : a case-control study in a cohort of workers in electricity and gas industry. *Am J Int Med*. 1995, 28-32

KRAUS T, DREXLER H, WEBER A, RAITHEL HJ. The association of occupational asbestos dust exposure and laryngeal carcinoma. *Isr J Med Sci.* 1995, **31** : 540-8

LIDDELL FDK. Cancer mortality in chrysotile mining and milling : exposure-response. *Ann Occup Hyg.* 1994, **38** : 519-23

LIDDELL FDK. Laryngeal cancer and asbestos. *Br J Ind Med.* 1990, **47** : 289-91

LIDDELL FDK, THOMAS DC, GIBBS GW. Fiber exposure and mortality from pneumoconiosis, respiratory and abdominal malignancies, chrysotile production in Quebec 1926-1975. *Ann Acad Med* 1984, **13** : 344

LUMLEY KPS. A proportional study of cancer registrations of dockyard workers. *Br J Ind Med.* 1976, **33** : 108-14

MAIER H, DIETZ A, GEWELKE U, HELLER WD. Berufliche Exposition gegenüber Schadstoffen und Krebsrisiko im Bereich von Mundhöle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx. *Laryngol Rhinol Otol* 1991, **70** : 93-8

MAIER H, GEWELKE U, DIETZ A, THAMM H, HELLER WD, WEIDAUER H. Kehlkopfkarzinom und Berufstätigkeit. Ergebnisse der Heidelberger Kehlkopfkrebsstudie. *HNO.* 1992, **40 :** 44-51

MANCUSO TF, COULTER EJ. Methodology in industrial health studies. *Arch Environ Health.* 1963, **6** : 36-52

MCDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an american factory using chrysotile, amosite and crocidolite in mainly textile manufacture. *Br J Ind Med.* 1982, **39 :** 368-74

MCDONALD JC. Cancer risks due to asbestos and man-made fibres. *Recent Results in Cancer Research* 1990, **120** : 122-31

MCDONALD JC, FRY JS, WOOLLEY AJ. Dust exposure and mortality in an american chrysotile textile plant. *Br J Ind Med.* 1983, **40** : 361-7

MCDONALD JC, LIDDELL FDK. Mortality in canadian miners and millers exposed to chrysotile. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 1-9

MCDONALD JC, LIDDELL FDK, GIBBS GW, EYSSEN GE, MCDONALD AD. Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-1975. *Br J Ind Med.* 1980, **37** : 11-24

MELHMAN MA. Dangerous and cancer-causing properties of products and chemicals in the oil refining and petrochemical industries. Part IX : asbestos exposure and analysis of exposures. *Ann NY Acad Sci.* 1991, **643** : 368-89

MEURMAN LO, KIVILUOTO R, HAKMA M. Combined effect of asbestos and tobacco smoking in Finnish anthophyllite miners and millers. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 491-5

MORGAN RW, SHETTIGARA PT. Occupational asbestos exposure, smoking and laryngeal carcinoma. *Ann NY Acad Sci.* 1976, **272** : 308-10

MUNZEL M. Kehlkopfkarzinom und Asbestose. *Laryngol Rhinol Otol. (Stuttg)* 1986, **65** : 511-2

MUSCAT JE, WYNDER EL. Tobacco, alcohol, asbestos and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer.* 1992, **69** : 2244-51

NAVRATIL M, SVANDOVA E, HRUSKA F, GAFRONOVA M. Inzidenz von Krebserkrankungen im Bereich des Atmungssystems unter spezieller Berücksichtigung des Kehlkopfkarzinoms bei asbestexponierten Erwerbstätigen. *Zentralbl Arbeitsmed* 1991, **41** : 223-7

NEWHOUSE ML. A study of the mortality of workers in an asbestos factory. *Br J Ind Med.* 1969, **26** : 294-301

NEWHOUSE ML, BERRY G. Asbestos and laryngeal carcinoma. *Lancet.* 1973, **2** : 615

NEWHOUSE ML, BERRY G. Patterns of mortality in asbestos factory workers. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330 :** 53-60

NEWHOUSE ML, BERRY G, WAGNER JC. Mortality of factory workers in east London : 1933-1980. *Br J Ind Med.* 1985, **42** : 4-11

NEWHOUSE ML, GREGORY MM, SHANNON H. Etiology of carcinoma of the larynx. *In Biological effects of mineral fibers.* JC Wagner (Ed). IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem 1980, pp 687-95

NICHOLSON WJ, SELIKOFF IJ, SEIDMAN H. Long term mortality experience of chrysotile miners and millers in Thetford mines, Quebec. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 11-21

NOKSO-KOIVISTO P, PUKKALA E. Past exposure to asbestos and combustion products and incidence of cancer among finnish locomotive drivers. *Occup Environ Med.* 1994, **51** : 330-4

OLSEN J, SABROE S. Occupational causes of laryngeal cancer. *J Epidemiol Community Health.* 1984, **38** : 117-21

PAOLETTI A, SPERDUTO P, FALAPPA A, IANNACCONE A. Analysi der rischi per l'apparato respiratorio in una fabricio di manufatti in cemento-amianto. *Ann Ist Super Sanita.* 1978, **14** : 659-65

PARNES SM. Asbestos and cancer of the larynx : is there a relationship ? *Laryngoscope*. 1990, **100** : 254-61

PARNES SM, SHERMAN M. Head and neck surveillance program for factory personnel exposed to asbestos. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991, **100** : 731-6

PETO J, DOLL R, HERMON C, BINNS W, CLAYTON R, GOFFE T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg.* 1985, **29** : 305-55

PIOLATTO G, NEGRI E, LA VECCHIA, PIRA E, DECARLI A, PETO J. An update of cancer mortality among chrysotile asbestos miners in Balangero, Northern Italy. *Br J Int Med.* 1990, **47** : 810-4

PUNTONI R, RUSSO L, ZANNINI. Mortality among dockyard workers in Genoa, Italy. *Tumori.* 1977, **63** : 91-6

PUNTONI R, VERCELLI M, MERLO F, VALERIO F, SANTI L. Mortality among shipyard workers in Genoa, Italy. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 353-77

RAFFN E, LYNGE E, JUEL K, KORSGAARD B. Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark. *Br J Ind Med*. 1989, 46 : 90-6

ROGGLI VL, GREENBERG SD, MCLARTY JL, HURST GA, SPIVEY CG, HEIGER LR. Asbestos body content in the larynx of asbestos workers A study of five cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1980, **106** : 533-5

RUBINO GF, PIOLATTO G, NEWHOUSE ML, SCANSETTI G, ARESINI GA, MURRAY R. Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balangero mine, Northern Italy. *Br J Int Med* 1979, **36** : 187-94

SARACCI R. The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol Rev.* 1987, **9** : 175-93

SARIC M, VUJOVIC M. Malignant tumors in an area with an asbestos processing plant. *Public Health Rev.* 1994, **22** : 293-303

SEGNAN N, TANTURRI G. Studio sulla patologia geografica dei tumori laryngei vescicalie infantili nelle provincia di Torino. *Tumori*. 1976, **62** : 377-86

SEIDMAN H, SELIKOFF IJ, HAMMOND EC. Mortality of brain tumors and among asbestos insulation workers in the US and Canada. *Ann NY Acad Sci.* 1982, **281** : 160-71

SELIKOFF IJ, CHURG J, HAMMOND EC. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA.* 1964, **188** : 22-6

SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, CHURG J. Asbestos exposure, smoking and neoplasia. *JAMA* 1968, **204** : 104-10

SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, SEIDMAN H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer*. 1980, **46** : 2736-40

SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, SEIDMAN H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada : 1943-1976. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 91-116

SHETTIGARA PT, MORGAN RW. Asbestos, smoking and laryngeal carcinoma. *Arch Environ Health*. 1975, **30** : 517-9

SMITH AH, HANDLEY MA, WOOD R. Epidemiological evidence indicates asbestos causes laryngeal cancer. *J Occup Med.* 1990, **32** : 499-507

SOSKOLNE CL, JHANGRI GS, SIEMIATYCKI J, LAKHANI R, DEWAR R, BURCH JD, HOWE GR, MILLER AB. Occupational exposure to sulfuric acid in Southern Ontario, Canada, in association with laryngeal cancer. *Scand J WorK Environ Health.* 1992, **18** : 225-32

STELL PM, MCGILL T. Asbestos and laryngeal carcinoma. *Lancet.* 1973a, **2** : 416-7

STELL PM, MCGILL T. Asbestos in cancer of the head and neck. *Lancet* 1973b, **1** : 678
STELL PM, MCGILL T. Exposure to asbestos and laryngeal carcinoma. *J Laryngol Otol* 1975, **89** : 513-7

SZESZENIA-DABROWSKA N, WILCZYNSKA U, SZYMCZAK W. Neoplasma risk in men occupationally exposed to asbestos dust. *Med Pr* 1986, **3** : 726-32

THOMAS HF, BENJAMMIN IT, ELWOOD PC, SWEETNAM PM. Further follow up studies of workers from an asbestos cement factory. *Br J Ind Med.* 1982, **39** : 273-6

VIALLAT JR, FARISSE P, REY F. Amiante et cancer du larynx. *Ann OtoLaryngol Chir cervicofac.* 1986, **103** : 63-6

WORTLEY P, VAUGHAM TL, DAVIS S, MORGAN MS, THOMAS DB. A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *Br J Ind Med.* 1992, **49** : 837-44

WYNDER EL, BROSS IJ, DAY E. A study of environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer.* 1956, **9** : 86-110

WYNDER EL, COVEY LS, MABUCHI K, MUSHINSKI M. Environmental factors in cancer of the larynx - a second look. *Cancer.* 1976, **38** : 1591-601

ZAGRANISKI RT, KELSEY JL, WALTER SD. Occupational risk factors for laryngeal carcinoma : Connecticut, 1975-1980. *Am J Epidemiol*. 1986, **124** : 67-76

ZHENG WEI, BLOT WJ, SHU XIAO-OU. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shangai, China. *Am J Epidemiol.* 1992, **136** : 178-9

15 CANCERS EXTRA-BRONCHIQUES

1. Cancers du tube digestif

1.1. Cancers du côlon et du rectum
1.2. Cancer de l'estomac
1.3. Cancers de l'oesophage
1.4. Cancer du foie et du pancréas
1.5. Conclusion

2. Cancers urogénitaux

3. Cancers de diverses localisations

4. Conclusion

Références bibliographiques

15 Cancers extra-thoraciques (Voies aéro-digestives supérieures exclues)

Diverses études de cohortes et quelques études cas-témoins ont suggéré la responsabilité de l'amiante dans la survenue de cancers extra-thoraciques de localisations variées, en particulier digestifs et urogénitaux. A l'inverse, d'autres études n'ont pas mis en évidence d'excès de cancers de diverses localisations (WHO, 1986).

1. Cancers du tube digestif

1.1. Cancers du côlon et du rectum

Dès 1964, Selikoff *et al.* avaient attiré l'attention sur l'association entre cancer digestif et exposition à l'amiante en rapportant un risque de cancer multiplié par 3 chez 632 ouvriers ayant travaillé plus de 20 ans au contact de l'amiante dans l'isolation. Cette étude rapportait 17 décès par cancer colo-rectal (vs 5.2 attendus) avec un SMR de 3.27. En 1979, Selikoff observe, chez 17.800 ouvriers travaillant dans l'isolation, 59 cancers colo-rectaux alors que 38 cas étaient attendus. Depuis ces premiers résultats, de nombreuses études de cohortes ont été publiées. Divers auteurs ont rapporté des SMR de 2.5 à 3 chez des travailleurs de l'amiante (Miller, 1978 *;* Selikoff, 1979 *;* Puntoni *et al.*, 1979 *;* Newhouse et Berry, 1979 *;* Hilt *et al.*, 1985 *;* Frumkin et Berlin, 1988). D'autres n'ont pas observé d'augmentation du risque (Levine, 1985 ; Morgan *et al.*, 1985 *;* Doll et Peto,1985 *;* Morgan 1991).
Les conclusions de diverses revues de la littérature (McDonald *et al.*, 1984 ; Doll et Peto,1985 ; Morgan *et al.*, 1985 ; Frumkin, 1985 ; Edelman, 1988 ; Weiss, 1990 ; Gamble, 1994 ; Homa *et al.*, 1994) sont discordantes en raison de nombreuses sources possibles d'erreur :
- type d'amiante, niveaux et durée d'exposition non précisés,
- durée de suivi trop brève,
- erreurs dans la classification des localisations cancéreuses primitives dans les certificats de décès, où une proportion de cancers primitifs du poumon et de mésothéliomes peuvent être classés comme cancers colo-rectaux, produisant ainsi une surestimation du risque,
- on peut également invoquer le rôle de divers facteurs de confusion partiels : régime alimentaire, excès de poids, activité physique, tabagisme, alcoolisme et non pris en compte, bien que l'effet modéré de ces facteurs rende improbable un biais important.

• ETUDES DE COHORTES
Dix-huit études de cohortes ont été revues par McDonald (1984) ; la plupart ne montrent pas d'excès de cancer colo-rectal.

Tableau 1 : Revue de McDonald (1984)

Exposition	SMRTube Digestif	SMRAutres cancers*	Auteurs	Année
Chrysotile	1.03	0.94	Rubino et al.	1979
	1.03	1.05	McDonald et al.	1980
Chrysotile	0.91	0.93	Thomas et al	1982
	1.46	1.28	McDonald et al.	1983
	1.14	1.16	McDonald et al.	1984
	1.10	0.84	Peto et al.	1985
mixte	0.96	0.88	Newhouse et al.	1985
	1.11	1.00	Acheson et al.	1984
	1.04	0.95	Clemmensen et al.	1981

Amosite	2.07	1.62	Selikoff et al.	1975
Isolation	2.99 1.67 1.18	1.04 1.98 1.39	Selikoff et al. Selikoff Newhouse et al.	1964 1979 1979
Chantiers navals	0.83	1.11	Rossiter et al.	1980
mixte	1.05	1.29	Mancuso et al.	1963
mixte	1.96 1.06	1.62 0.85	Newhouse et al. Berry et al.	1979 1983
mixte	1.28	0.99	Mancuso et al.	1963

*poumon exclu

Plusieurs méta-analyses ont été conduites, concernant l'association entre exposition à l'amiante et cancer colo-rectal. Morgan *et al.* (1985) obtiennent, à partir de 5 études (Mancuso *et al.*, 1963 ; Selikoff, 1979 ; McDonald *et al.*, 1980 ; Selikoff *et al.*, 1980), un SMR de 1.13 (0.97-1.30), indiquant une absence d'association.

Doll et Peto (1985), à partir de 17 études, restreignent l'analyse aux cas diagnostiqués plus de 10 ans après la première exposition. Ils constatent, chez les sujets exposés, un SMR de 2 pour le cancer bronchique (considéré comme un « marqueur indirect » de l'exposition à l'amiante), associé à un SMR de 1.18 pour les cancers gastro-intestinaux, mais considère que les erreurs de certification des causes de décès sont responsables de cette faible association.

Frumkin et Berlin (1988) utilisent 15 études de cohorte et retrouvent un SMR global de 1.11 (0.88-1.41) pour les cancers colo-rectaux. Le SMR atteint 1.61 (1.34-1.93) lorsque est prise en compte la durée d'exposition dans les groupes exposés dont le SMR pour le cancer bronchique est > 2.
La méta-analyse de Homa *et al.* (1994) porte sur 20 cohortes pour lesquelles sont disponibles les SMR pour les cancers colo-rectaux et les cancers pulmonaires.

Tableau 2 : Revue de Homa (1994)

Effectifs	Sexe	SMR Colon + rectum	SMR Bronche	Auteurs	Année
4274	M	1.53	3.62	Puntoni et al.	1977
17800	M	1.59	4.24	Selikoff	1979
10939	M	0.78	1.25	McDonald et al.	1980
5969	M	1.32	1.96	Acheson et al.	1984
3297	M	0.72	1.05	Ohlson et al.	1984
1176	M	1.86	1.22	Ohlson et al.	1985
145	M	1.45	3.60	Peto et al.	1985
283	F	1.98	2.11	Peto et al.	1985
3211	M	0.75	1.31	Peto et al.	1985
1510	M	0.71	0.97	Gardner et al.	1986
31150	M	0.51	1.36	Hodgson et al.	1986
933	M	1.85	4.97	Seidman et al.	1986
2752	M	0.79	1.44	Woitowitz et al.	1986
398	M	2.16	3.46	Woitowitz et al.	1986
1074	M	1.16	2.71	Enterline et al.	1987
2565	M	1.20	1.17	Hugues et al.	1987
4366	M	0.73	1.44	Hugues et al.	1987
6505	M	1.14	2.64	Armstrong et al.	1988

1058	M	0.91	1.11	Piolatto et al.	1990
1929	M	1.29	1.74	Albin et al.	1990

Les principaux résultats de cette méta-analyse sont les suivants :
- le SMR du cancer colo-rectal est de 1.47 (1.09-2.00) chez les sujets exposés aux amphiboles mais de 1.04 (0.81-1.33) en cas d'exposition au chrysotile ;
le SMR du cancer colo-rectal est de 1.51 (1.29-1.76) dans les cohortes présentant un SMR > 2 pour le cancer bronchique ;
- le SMR du cancer colo-rectal est de 1.24 (0.94-1.64) dans les cohortes présentant un taux de décès par mésothéliome > 1 % (un risque élevé de cancer du poumon ou de mésothéliome étant le reflet d'une exposition à l'amiante) ;
- ces constatations peuvent être dues à des erreurs de diagnostic dans la rédaction des certificats de décès (cancers primitifs du poumon ou de la plèvre classés comme cancers gastro-intestinaux).

• ETUDES CAS-TEMOINS

Spiegelman *et al.* (1985) dans une enquête cas-témoins portant sur 343 cancers colo-rectaux et 625 témoins, observent, après ajustement sur le régime alimentaire et l'activité physique, des odds ratios non significatifs de 1.22 pour le cancer du côlon (p = 0.33) et de 1.28 pour le rectum (p = 0.17).

Plusieurs études cas-témoins ont été revues par Gerhardsson *et al.* (1992). Les odds ratios ajustées sur l'âge, le sexe et l'activité physique, sont résumés ci-dessous.

Tableau 3 : Revue de Gerhardsson et al. (1992)

Sexe	Cas	Témoins	RR (IC 95 %)	Auteurs	Année
M + F	241	560	2.9 (1.1-6.7)	Lyon et al.	1987
M + F	329	658	2.1 (0.8-5.8)	Fredriksson et al.	1989
M	419	419	0.99 (0.66-1.5)	Garabrant et al.	1992
F	327	327	0.55 (0.2-1.48)	Garabrant et al.	1992

Gerhardsson *et al.* (1992) rapportent, à partir d'une enquête cas-témoins portant sur 569 adénocarcinomes colo-rectaux observés chez des hommes exposés à l'amiante, un odds ratio de 1.8 (0.9-3.6) pour le côlon et de 2.2 (1.0-4.7) pour le rectum.

En Suède, Arbman *et al.* (1993) observent pour le côlon un odds ratio élevé de 2.8 (intervalle de confiance 90 % : 1.3-6.0) mais non pour le rectum : odds ratio de 0.9 (0.4-2.1).

Quelques études montrent un risque plus élevé quand le délai écoulé depuis le début de l'exposition est long (Albin *et al.*, 1990 ; Lashner *et al.*, 1990 ; Gerhardsson *et al.*, 1992). Au delà de 40 ans, il est de 3.2 (1.1-11.5) pour Gerhardsson *et al.* Une étude montre un risque qui augmente également avec la dose cumulée : 3.4 (1.2-9.5) pour 40 fibres/an/ml (Albin *et al.*, 1990).

Pour Gerhardsson *et al.* (1992) le risque relatif est plus élevé pour le côlon droit où il est de 2.6 (1.2-5.9) alors que pour le côlon gauche il n'est que de 0.5 (0.1-1.9). Il en de même pour Jakobsson *et al.* (1994) qui observent une augmentation d'incidence de 2.5 (1.6-3.8) pour le côlon droit. A l'opposé, pour Garabrant *et al.* (1992), l'odds ratio est de 0.72 (0.34-1.50) pour le côlon droit et de 1.17 (0.70-1.95) pour le côlon gauche.

• SYNTHESE

Dans l'ensemble, les arguments en faveur d'un rôle causal de l'exposition à l'amiante vis-à-vis des cancers colo-rectaux sont peu convaincants, comme l'observent des auteurs comme Garabrant *et al.* (1992) et Gamble (1994). La plupart des études de cohortes ou cas-témoins, sont essentiellement négatives et les augmentations modérées de risque observées dans quelques études peuvent s'expliquer par des biais divers. On ne retrouve pas, quand on considère l'ensemble des études épidémiologiques, les critères essentiels de causalité.

Ces conclusions sont en accord avec l'absence de risque observée chez les sujets consommant de l'eau contaminée par l'amiante (Meigs *et al.*, 1980 ; Smith *et al.*, 1989 ; Sigurson, 1983).

1.2. Cancer de l'estomac

En 1964, Selikoff *et al.* avaient rapporté, dans une étude de cohorte, 12 décès par cancer gastrique (vs 4.3 attendus) avec un SMR de 2.79.

Dans une méta-analyse publiée par Frumkin et Berlin. (1988**)** qui porte sur 31 cohortes précisant le SMR pour le cancer bronchique, le SMR pour le cancer de l'estomac n'est individualisé que dans 14. Le risque de cancer de l'estomac est augmenté dans 9 cohortes. Le SMR est de 1.11 (0.88-1.41) pour l'ensemble des 14 cohortes et de 1.46 pour les expositions élevées. Le SMR dans les groupes exposés dont le SMR pour le cancer bronchique est > 2, est de 1.07 (0.88-1.29).

En 1990, Kishimoto *et al.* ont rapporté l'association d'un cancer bronchique et d'un cancer de l'estomac dans 10 cas.

Doll et Peto (1987) évoquent la possibilité d'une surestimation du nombre des décès par cancer de l'estomac liée à un défaut de diagnostic des mésothéliomes péritonéaux. Il ne semble pas que ce type d'erreur puisse expliquer les résultats montrant une élévation du risque chez les sujets exposés (Frumkin et Berlin, 1988)

Le rôle de l'absorption régulière d'eau fortement contaminée d'amiante a été suspecté. Une étude d' Andersen *et al.* (1993) concerne 690 gardiens de phare norvégiens consommant de l'eau de ruissellement recueillie après passage sur des tuiles en amiante-ciment et stockée dans des citernes. Durant la période de suivi (1960-91) 11 cas de cancer de l'estomac ont été observés vs 4.57 attendus : le taux d'incidence est augmenté d'un facteur 2.41 (1.20-4.31).

1.3. Cancers de l'oesophage

La méta-analyse de Frumkin et Berlin (1988) porte sur 5 cohortes et retrouve un SMR de 1.12 (0.72-1.74) pour les cancers de l'oesophage. Le SMR dans les groupes exposés dont le SMR pour le cancer bronchique est > 2, est de 0.95 (0.26-3.47). Des corps asbestosiques ont été retrouvés dans le stroma de 2 cancers oesophagiens (Parmar, 1992).

1.4. Cancer du foie et du pancréas

L'analyse effectuée en 1985 par Szeszenia-Dabrowska *et al.* (1988) d'une cohorte de 444 femmes exposées entre 1945 et 1955 décrit une élévation du risque de cancer digestif avec un SMR de 2.54 pour l'ensemble des cancers digestifs et un SMR de 4.07 pour le foie et le pancréas. Une augmentation d'incidence du cancer du pancréas a été signalée par McDonald *et al.* (1993).

1.5. Conclusion

Bien que les données disponibles présentent des résultats assez contradictoires, on ne peut exclure que les fortes expositions à l'amiante soient responsables d'une augmentation du risque de cancer digestif.

2. Cancers urogénitaux

Une revue très complète des risques de cancers urogénitaux en rapport avec l'exposition à l'amiante a été publiée par Edelman (1992). Cette revue fait état d'une augmentation significative ($p < 0.05$) des SMR pour les cancers du rein et les cancers de l'ovaire, élévation retrouvée seulement dans les études effectuées en Amérique du Nord. Edelman impute cette augmentation des SMR aux choix des populations de référence et à la non-prise en compte des facteurs de risque propres des cancers urogénitaux. Il conclut à l'insuffisance actuelle des données.

Tableau 4 : SMR et PMR observés chez des sujets exposés (Edelman, 1992)

SMR Rein	SMR Vessie	SMR Prostate	SMR Testicule	SMR Pénis	Auteurs	Année
-	-	0.63	-	-	Puntoni et al.	1979
2.23*	0.77	1.37	0.53	-	Selikoff	1979
2.50	1.43	1.48	-	-	Selikoff et al.	1980
-	0.89	0.94	0.0	-	Acheson et al.	1984
0.25	-	-	-	-	Peto et al.	1985
1.76	0.96	-	-	-	Seidman et al.	1986
2.76*	0.82	0.94	0.0	-	Enterline et al.	1987
1.32	0.81	1.04	-	-	Hughes et al.	1987
0.78	1.30	1.36	-	3.03*	Raffn et al.	1989

PMR Rein	PMR Vessie	PMR Prostate	PMR Testicule	PMR Pénis	Auteurs	Année
1.13	-	-	6.67*	0.69	Zoloth	1985
-	1.73	0.67	-	0.41	Michaels	1988
-	1.11	0.56	-	-	Finkelstein	1989

*$p < 0.05$

Tableau 5 : SMR et PMR observés chez des femmes exposés (Edelman, 1992)

SMR Ovaire	SMR Col utérin	Auteurs	Année
2.18*	1.64	Acheson et al.	1982
2.13	-	Wignall & Fox	1982
0.99	-	Berry & Newhouse	1983
2.50*	-	Newhouse et al.	1985
1.11	-	Gardner et al.	1986
1.08	-	Newhouse & Sullivan	1989
-	1.92	Raffn et al.	1989

* $p < 0.05$

Le calcul des SMR moyens réalisé par Edelman (1992) à partir des différentes cohortes présentées ci-dessus montre quelques différences entre les séries nord-américaines et les autres études (voir tableau 6 ci-dessous)

Tableau 6 : Comparaison des SMR observés dans les séries nord-américaines et ceux observés dans les autres études

	SMR Etudes Amérique du Nord	SMR Autres études
Rein	2.08 (1.50-2.86)	0.71 (0.41-1.22)
Vessie	0.86 (0.56-1.34)	1.28 (0.97-1.69)
Prostate	1.15 (0.92-1.45)	1.28 (0.98-1.68)
Ovaire	-	1.65 (1.27-2.16)*
Total « Uro-génital »	1.07 (0.74-1.54)	1.18 (1.00-1.39)

* $p < 0.05$

Tarchi *et al.* (1994) observent, dans une cohorte italienne, 2 cancers ovariens pour 0.42 attendu. Dans le cas du cancer de l'ovaire, Edelman (1992) conclut que le SMR observé peut être en rapport avec un diagnostic erroné de cancer ovarien en présence d'un mésothéliome péritonéal.

Dans une étude cas-témoins réalisée en Australie, portant sur 489 cancers du rein et 523 témoins, McCredie *et al.* (1993) observent un RR de 1.62 (1.04-2.53). Le RR est de 1.73 (1.04-2.89) chez les hommes et de 1.17 (0.30-4.55) chez les femmes. En ajustant sur la durée et le début de l'exposition, le risque est 5 fois plus élevé pour les sujets ayant débuté l'exposition après 1955. Ces constatations sont en accord avec celles de Maclure (1987) et Smith *et al.* (1989) et avec les études expérimentales réalisées chez le rat qui développe des cancers du rein après ingestion d'amiante (IARC 1977, Smith *et al.*, 1989).

Pour les cancers du rein et de la vessie, la non-prise en compte du tabagisme peut à elle seule expliquer une augmentation des SMR. Enfin un choix inapproprié des statistiques de référence de mortalité peut artificiellement majorer les SMR. A partir des données publiées, Edelman (1992) conclut, comme McLaughlin (1987) et Mellemgaard *et al.* (1994), à l'absence d'association entre amiante et cancer du rein.

3. Cancers de diverses localisations

Une exposition à l'amiante associée à des cas de leucémie lymphoÏde, de myélome multiple et de lymphome malin a été signalée par certains auteurs (Lustman *et al.*, 1983 ; Kishimoto *et al.*, 1988, 1992). Des corps asbestosiques ont été retrouvés dans la moelle osseuse de 2 patients atteints de leucémie aiguë.

Quelques cas isolés d'astrocytome cérébral (Kishimoto *et al.*, 1990 ; Tarchi *et al.*, 1994) et de carcinome épidermoïde de la peau ont été signalés par divers auteurs chez des sujets exposés à l'amiante. Kishimoto *et al.* (1990) ont rapporté un cas d'astrocytome cérébral avec présence de corps asbestosiques dans la tumeur.

4. Conclusion

Dans l'ensemble, les données restent insuffisantes pour conclure à une association causale entre l'amiante et diverses localisations cancéreuses extra-thoraciques.

Les quelques études positives ne montrent pas d'augmentation du risque, quelque soit les cancers étudiés, dans la population générale et parfois une augmentation très faible pour les expositions professionnelles minimes, Par contre on ne peut exclure que les expositions importantes, par l'intensité et/ou la durée, puissent entraîner un risque majoré, en particulier de cancer colo-rectal et ovarien.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACHESON ED, GARDNER MJ, PIPPART EC, GRIME LP. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos : a 40-year follow-up. *Br J Ind Med.* 1982, **39** : 344-8

ACHESON ED, GARDNER MJ, WINTER PD, BENNETT C. Cancer in a factory using amosite asbestos. *Int J Epidemiol.* 1984, **13** : 3-10

ALBIN M, JAKOBSSON K, ATTEWELL R, JOHANSSON L, WELINDER H. Mortality and cancer morbidity in cohorts of asbestos cement workers and referents. *Br J Ind Med*. 1990, **47** : 602-10

ANDERSEN A, GLATTRE E, JOHANSEN B. Incidence of cancer among lighthouse keepers exposed to asbestos in drinking water. *Am J Epidemiol.* 1993, **138** : 682-7

ARBMAN G, AXELSON O, FREDRIKSSON M, NILSSON E, SJÖDAHL R. Do occupational factors influence the risk of côlon and rectal cancer in different ways ? *Cancer.* 1993, **72** : 2543-9

ARMSTRONG BK, DE KLERK NH, MUSK AW. Mortality in miners and millers of crocidolite in western Australia. *Br J Ind Med.* 1988, **45** : 5-13

BERRY G, NEWHOUSE ML. Mortality of workers manufacturing friction materials using asbestos. *Br J Ind Med.* 1983, **40** : 1-7

CLEMMENSEN J, HJALGRIM-JENSEN S. Cancer incidence among 5686 asbestos cement workers followed from 1943 through 1976. *J Ecotoxicol Environ Saf.* 1981, **5** : 15-23

DOLL R, PETO J. *Asbestos : Effects on health of exposure to asbestos.* London United Kingdom Health and Safety Commission. Her Majesty's Stationnery Office 1985. pp 4-8

DOLL R, PETO J. Other asbestos-related neoplasms. *In* : *Asbestos-related malignancy.* K. Antman & J Aisner (Eds) Grune & Stratton, Orlando, 1987, 81-96

EDELMAN DA. Does asbestos exposure increase the risk of urogenital cancer ? *Int Arch Occup Environ Health.* 1992, **63** : 469-75

EDELMAN DA. Exposure to asbestos and the risk of gastro-intestinal cancer : a reassessment. *Br Ind Med J.* 1988, **45** : 75-82

ENTERLINE PE, HARTLEY J, HENDERSON V. Asbestos and cancer : a cohort followed up to death. *Br J Ind Med.* 1987, **44** : 396-401

FINKELSTEIN MM. Analysis of mortality patterns and workers'compensation awards among asbestos insulation workers in Ontario. *Am J Ind Med.* 1989, **16 :** 423-8

FREDRIKSSON M, BENGTSSON NO, HARDELL L, AXELSON O. Colon cancer, physical activity and occupational exposures : a case-control study. *Cancer.* 1989, **63** : 1838-42

FRUMKIN H. Asbestos-related diseases. *JAMA.* 1985, **257** : 1900-01

FRUMKIN H, BERLIN J. Asbestos exposure and gastro-intestinal malignancy : review and meta-analysis. *Am J Ind Med.* 1988, **14** : 79-95

GAMBLE JF. Asbestos and colon cancer : a weight-of-the-evidence review. *Environ Health Perspect.* 1994. **102** : 1038-50

GARABRANT DH, PETERS RK, HOMA DM. Asbestos and colon cancer : lack of association in a large case-control study. *Am J Epidemiol.* 1992, **135** : 843-53

GARDNER MJ, WINTER PD, PANNETT B, POWELL CA. Follow-up of workers manufacturing chrysotile asbestos cement products. *Br J Ind Med.* 1986, **43** : 726-32

GERHARDSSON DE VERDIER M, PLATO N, STEINECK G, PETERS JM. Occupational exposures and cancer of the colon and rectum. *Am J Ind Med.* 1992, **22** : 291-303

HILT B, LANGARD S, ANDERSON A, ROSENBERG J. Asbestos exposure, smoking habits and cancer incidence among production and maintenance in an electrochemical plant. *Am J Ind Med.* 1985, **8** : 565-77

HODGSON JT, JONES RD. Mortality of asbestos workers in England and Wales 1971-81. *Br J Ind Med*. 1986, **43** : 158-64

HOMA DM, GARABRANT DH, GILLESPIE BW. A meta-analysis of colorectal cancer and asbestos exposure. *Am J Epidemiol.* 1994, **139** : 1210-22

HUGHES JM, WEILL H, HAMMOND YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med.* 1987, **44** : 161-74

IARC Monography : *Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans* : Asbestos. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1977, **14** : 42

JAKOBSSON K, ALBIN M, HAGMAR L. Asbestos, cement and cancer in the right part of the colon. *Occup Environ Med*. 1994, **51** : 95-101

KISHIMOTO T, HASHIMOTO H, ONO T, OKADA K. Synchronous double malignancy : adenocarcinoma of lung and malignant astrocytoma induced by asbestos exposure. *Cancer Invest*. 1992, **19** : 129-33

KISHIMOTO T, ONO T, OKADA K. Acute myelocytic leukemia after exposure to asbestos. *Cancer.* 1988, **62** : 787-90

KISHIMOTO T, SHIMAMOTO F. Evaluation of double cancers in relation to previous asbestos exposure. *Jpn J Cancer Cin.* 1990, **36** : 787-90

LASHNER BA, EPSTEIN SS. Industrial risk factors for colorectal cancer. *Int J Health Serv.* 1990, 475-83

LEVINE DS. Does asbestos exposure cause gastro-intestinal cancer ? *Dig Dis Sci.* 1985, **30** : 1189-98

LUSTMAN PJL, SKOR DA, CARNEY RM. Asbestos exposure and non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 1983, **2** : 588

LYON JL, MAHONEY AW, WEST DW, GARDNER JW, SMITH KR, SORENSON AW, STANISH W. Energy intake : its relationship to colon cancer risk. *JNCI.* 1987, **78** : 853-61

MACLURE M. Asbestos and renal adenocarcinoma : a case-control study. *Environ Res.*1987, **42** : 353-61

MANCUSO TF, COULTER EJ. Methodology in industrial health studies. The cohort approach, with special reference to an asbestos company. *Arch Environ Health.* 1963, **6** : 210-26

MCCREDIE M, STEWART JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales. Part IV. Occupation. *Br J Ind Med.* 1993, **50** : 349-54

MCDONALD JC, LIDDELL FDK, GIBBS GW. Dust exposure and mortality in chrysotile mining. 1910-75. *Br J Ind Med.* 1980, **37** : 11-24

MCDONALD JC, LIDDELL FDK, MCDONALD AD. The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers : mortality 1976-1988. *Br J Ind Med.* 1993, **50** : 1073-81

MCDONALD AD, MCDONALD JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer.* 1980, **46** : 1650-6

MCDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an american chrysotile asbestos friction products plant. *Br J Ind Med.* 1984, **41** : 151-7

MCDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure in an american chrysotile textile plant. *Br J Ind Med.* 1983, **40 :** 361-7

MCLAUGHLIN JK, MALKER HS, STONE BJ, WEINER JA, MALKER BK, ERICSSON JL, BLOT WJ, FRAUMENI JF Jr : Occupational risks for renal cancer in Sweden. *Br J Ind Med.* 1991, **44** : 119-123

MEIGS JW, WALTER SD, HESTON JF. Asbestos cement pipe and cancer in Connecticut 1955-74. *Environ Health.* 1980, **42** : 187-91

MELLEMGAARD A, ENGHOLM G, MCLAUGHLIN JK, OLSEN JH. Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scand J Work Environ Health.* 1994, **20 :** 160-5

MICHAELS D, ZOLOTH S. Asbestos disease in sheet metal workers : proportional mortality analysis. *Am J Ind Med.* 1988, **13** : 731-4

MILLER AB. Asbestos fiber dust and gastro-intestinal malignancies. Revue of litterature with regard to cause/effect relationship. *J Chron Dis.* 1978, **31** : 23-33

MORGAN RW. Meta-analysis of asbestos and gastrointestinal cancer. *Am J Ind Med.* 1991, **19** : 407-411

MORGAN RW, FOLIART DE, WONG O. Asbestos and gastro-intestinal cancer. *West J Med.* 1985, **143** : 60-5

NEWHOUSE ML, BERRY G. Patterns of mortality in asbestos factory workers in London. *Ann NY Acad Sci*. 1979, **330** : 53-60

NEWHOUSE ML, BERRY G, WAGNER JC. Mortality of factory workers in East London 1933-80. *Br J Ind Med.* 1985, **42** : 4-11

NEWHOUSE ML, SULLIVAN KR. A mortality study of workers manufacturing friction materials. *Br J Ind Med.* 1989, **46** : 176-9

OHLSON CG, HOGSTEDT C. Lung cancer among cement workers. A swedish cohort study and a review. *Br J Ind Med.* 1985, **42** : 397-402

OHLSON CG, KLAESSON B, HOGSTEDT C. Mortality among asbestos-exposed workers in a railroad workshop. *Scand J Work Environ Health.* 1984, **10** : 283-91

PARMAR JP. Esophageal carcinoma with asbestos bodies. *Am J Ind Med.* 1992, **21** : 605-8

PETO J, DOLL R, HERMON C, BINNS W, CLAYTON R, GOFFE T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg.* 1985, **29** : 305-55

PIOLATTO G, NEGRI E, LA VECCHIA C. An update of cancer mortality among chrysotile asbestos in Balangero, Northern Italy. *Br J Ind Med.* 1990, **47** : 810-4

PUNTONI B, RUSSO L, ZANNINI D, VERCELLI M, GAMBARO RP, VALERIO F, SANTI L. Mortality among dock-yard workers in Genoa, Italy. *Tumori.* 1977, 63 : 91-96

PUNTONI B, VERCELLI M, MERLO F, VALERIO F, SANTI L. Mortality among shipyard workers in Genoa. Italy. *Ann NY Acad Sci.*1979, **330** : 353-7

RAFFN E, LYNGE E, JUEL K, KORSGAARD B. Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos industry in Denmark. *Br J Ind Med.* 1989, **46** : 90-6

ROSSITER CE, COLES RM. HM Dockyard Devenport : 1947 mortality study. *In* : *Biological effects of mineral fibres.* JC Wagner (Ed). Proceedings of a symposium held at Lyon, 25-27 September, 1979. IARC Scientific Publications1980 ; n° 30, Vol 2, pp 713-21

RUBINO GF, PIOLATTO G, NEWHOUSE ML, SCANSETTI G, ARESINI CA, MURRAY R. Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balangero mine, northern Italy. *Br J Ind Med.* 1979, **36** : 187-94

SEIDMAN H, SELIKOFF IJ, GELB SK. Mortality experience of amosite asbestos factory workers : dose-response relationships 5 to 40 years after onset of short-term work exposure. *Am J Ind Med.* 1986, **10** : 479-514

SELIKOFF IJ. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-76. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 91-116

SELIKOFF IJ, CHURG J, HAMMOND EC. Asbestos exposure and neoplasia. *J Am Med Assoc.* 1964, **188** : 22-6

SELIKOFF IJ, HAMMOND EC. Multiple risk factors in environmental cancer. *In* : *Persons at high risk of cancer.* JF Fraumeni (Ed). New York Academic Press. 1975, pp 467-83

SELIKOFF IJ, SEIDMAN H, HAMMOND EC. Mortality affects of cigarette smoking among amosite asbestos factory workers. *JNCI.* 1980, **65** : 507-13

SIGURSON EE. Observations of cancer incidence surveillance in Duluth, Minnesota. *Environ Health Perspect.* 1983, **53** : 61-7

SMITH AH, SHEARN VI, WOOD R. Asbestos and kidney cancer : the evidence supports a causal association. *Am J Ind Med.* 1989, **16** : 159-66

SPIEGELMAN D, WEGMAN DH. Occupational-related risks for colorectal cancer. *JNCI.* 1985, **75** : 813-21

SZESZENIA-DABROWSKA N, WILCZYNSKA U, SZYMCZAK W. Mortality among female workers in an asbestos factory in Poland. *Polish J Occup Med.* 1988, **1** : 3-7

TARCHI M, ORSI D, COMBA P, DE SANTIS M, PIRATSU R, BATTISTA G, VALIANI M. Cohort mortality study of Rock Salt workers in Italy. *Am J Ind Med.* 1994, **25** : 251-6

THOMAS HF, BENJAMIN IT, ELWOOD PC, SWEETNAM PM. Further follow-up of workers from an asbestos cement factory. *Br J Ind Med.* 1982, **39** : 273-6

WEISS W. Asbestos and colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1990, **99** : 876-84

WHO. *Asbestos and other mineral fibers.* Environmental Health criteria n°53, WHO pub. Geneva. 1986. pp 112 & 118-9

WIGNALL BK, FOX AJ. Mortality in female gas-mask assemblers. *Br J Ind Med.* 1982, **39** : 34-8

WOITOWITZ HJ, LANGE HJ, BEIERL L. Mortality rates in the Federal Republic of Germany following previous occupational exposure to asbestos dust. *Int Arch Occup Environ Health.* 1986, **57** : 161-71

ZOLOTH S, MICHAELS D. Asbestos disease in sheet metal workers : the results of a proportional mortality analysis. *Am J Ind Med.* 1985, **7** : 315-21

Synthèse

1. L'amiante : caractéristiques physico-chimiques, utilisation, métrologie, circonstances et niveaux d'expositions, réglementation

1.1. Physico-chimie
1.2. Production et principales utilisations de l'amiante
1.3. Comportement aéraulique des fibres d'amiante
1.4. L'évolution des méthodes de mesure des expositions
1.5. Principales circonstances d'exposition à l'amiante
1.6. Niveaux d'expositions à l'amiante
1.7. Réglementations de protection

2. Les risques pour la santé associés à l'exposition à l'amiante

2.1. Rappel : les principaux effets des expositions à l'amiante sur la santé humaine
2.2. Les données expérimentales
2.3. Les données épidémiologiques

2.3.1. Les difficultés de l'évaluation des expositions individuelles à l'amiante
2.3.2. Le risque de mésothéliome associé aux différentes circonstances d'exposition à l'amiante
2.3.3. Données concernant l'évolution de l'incidence du mésothéliome

2.3.3.1. Données internationales
2.3.3.2. La situation française

2.3.4. Quantification des risques de cancer du poumon et mésothéliome associés aux expositions professionnelles à l'amiante

2.3.4.1. Risque de cancer du poumon associé aux expositions professionnelles
2.3.4.2. Risque de mésothéliome associé aux expositions professionnelles

2.3.5. Les risques de mésothéliome et de cancer du poumon associés à l'exposition aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » et « l'hypothèse amphibole »
2.3.6. Estimation des risques de cancer du poumon et de mésothéliomes aux faibles niveaux d'expositions

3. Conclusions et Recommandations

3.1. Risques liés aux expositions à l'amiante

3.1.1. Estimations des risques liés aux expositions à l'amiante
3.1.2. Questions posées par la gestion des risques associés à l'amiante

3.2. Recommandations : études et recherches à développer

3.2.1. Etudes et recherches relatives à la maîtrise « actuelle » des risques liés aux expositions à l'amiante

3.2.2. Recherches « fondamentales » sur les risques liés aux expositions à l'amiante

3.2.3. Recherches concernant les fibres de substitution

3.2.4. Recherches en sciences sociales

3.2.5. Développement d'une politique concertée sur les recherches à conduire en matière de risques pour la santé liés à l'environnement

Synthèse

L'accroissement considérable de la production et des utilisations industrielles de l'amiante qui a commencé au début du siècle a été accompagné dans les décennies suivantes d'une « épidémie » majeure de fibroses pulmonaires, de cancers du poumon et de mésothéliomes parmi les travailleurs directement exposés. Il est également à l'origine d'une pollution du voisinage immédiat des sites industriels de production et de transformation de l'amiante. Le niveau général des fibres dans l'air, l'eau et les aliments est probablement plus élevé qu'il ne l'était avant cette période et croît peut-être encore du fait de la démolition des structures contenant des fibres d'amiante (navires, bâtiments, véhicules, canalisations d'eau, etc.), de la proximité d'installations industrielles polluantes, de l'accumulation de matériaux contenant de l'amiante et se détériorant. De plus, pendant les années 60 et 70, de très nombreux bâtiments ont été floqués à l'amiante, occasionnant une exposition des occupants de ces bâtiments. Il est donc légitime de chercher à évaluer les risques pour la santé dans diverses populations exposées à l'amiante, dans des conditions qui peuvent être très différentes.

La rédaction du présent rapport, préparé par un groupe d'experts réuni par l'INSERM à la demande des Ministères chargés du Travail et de la Santé, intervient plus de 10 ans après que le premier groupe d'expertise, mis en place par les autorités gouvernementales des Etats-Unis, se soit penché sur l'évaluation des risques pour la santé liés aux expositions à l'amiante et après que cinq autres groupes d'expertise « gouvernementaux » aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne et au Canada se soient prononcés sur cette même question. Chacun de ces groupes comportait plusieurs spécialistes des risques liés aux expositions à l'amiante et a travaillé pendant de nombreux mois pour procéder à une lecture approfondie et, dans un certain nombre de cas, à une réanalyse statistique complète des travaux publiés. Ces travaux de synthèse ne pouvaient raisonnablement être ignorés et ils ont évidemment joué un rôle important dans le travail du groupe d'experts de l'INSERM.

* * *

Ce rapport de synthèse est composé de trois parties principales.[1]

La première est un rappel de certains **faits essentiels concernant l'amiante** : principales caractéristiques physico-chimiques, grands types d'utilisation dans les pays industrialisés, méthodes de mesure dans des situations diverses, principales circonstances d'exposition des populations, niveaux habituels d'exposition correspondants à ces circonstances, évolution de la réglementation concernant l'utilisation de l'amiante et la protection des travailleurs et du public.

La seconde partie concerne **les risques pour la santé associés à l'exposition à l'amiante**. Elle contient un rappel des principales manifestations pathologiques induites par les expositions à l'amiante, un résumé des données scientifiques provenant de l'expérimentation et de l'observation épidémiologique. Les données épidémiologiques résumées ici concernent :

- les problèmes méthodologiques posés par l'évaluation individuelle des expositions à l'amiante ;

---

[1] *Les deux premières parties du rapport de synthèse résument le contenu des chapitres rédigés par les experts du groupe, qui s'appuient sur une très large revue de la littérature scientifique. Des renvois à ces chapitres et à la bibliographie correspondante sont proposés dans le texte.*

- les principales connaissances sur les risques de cancer, principalement de mésothéliome, dans diverses circonstances d'exposition à l'amiante : professionnelles, para-professionnelles et domestiques, environnementales (proximité de sites géologiques ou industriels, exposition passive « intra-murale » dans des bâtiments floqués à l'amiante, environnement urbain) ;

- la description de l'évolution temporelle de l'incidence du mésothéliome dans les pays industrialisés, dont la France ;

- la quantification des risques de cancer du poumon et de mésothéliome associés aux expositions professionnelles à l'amiante ;

- l'estimation des risques de cancer du poumon et de mésothéliome associés aux expositions à de faibles niveaux, correspondant aux valeurs réglementaires françaises actuelles d'exposition professionnelles et dans l'atmosphère des bâtiments floqués à l'amiante *(le qualificatif « intra-mural » s'appliquera à ce type d'exposition dans la suite du texte).*

La dernière partie rappelle les **principales conséquences de la connaissance des risques pour la santé de l'exposition à l'amiante pour la gestion de ces risques** , et propose des **recommandations** concernant les études et recherches à développer, relatives à la maîtrise actuelle des risques liés aux expositions à l'amiante, et à l'acquisition de connaissances nouvelles, nécessaires pour faire face aux problèmes futurs posés par l'amiante, et par les fibres de substitution qui sont aujourd'hui utilisées. **Il faut souligner que le groupe d'experts n'a pas pu, ou pas souhaité, envisager certaines questions importantes concernant le problème des risques associés à l'exposition humaine aux fibres** . En raison du court délai imposé, les risques pour la santé associés à l'exposition aux **fibres de substitution** n'ont pas été abordés, pas plus que les problèmes concernant les **possibilités techniques de remplacement de l'amiante par d'autres matériaux** pour divers usages.

D'autre part, le groupe d'experts a considéré que **son rôle était d'apporter des éléments de connaissance scientifique validés** concernant les risques pour la santé associés à l'exposition à l'amiante, mais que **la gestion de ces risques n'était pas de son ressort**. Ainsi, il ne s'est pas prononcé sur la pertinence des valeurs réglementaires d'exposition, sur l'opportunité du bannissement de l'amiante ou du désamiantage systématique des bâtiments, ni sur la nécessité de modifier les procédures de réparation des pathologies induites par l'exposition à l'amiante. Sur ces points, le **groupe d'experts a cherché à donner un avis scientifique concernant les données sur lesquelles peuvent s'appuyer le débat social et les décisions des instances compétentes,** sans se prononcer sur leur mise en œuvre, qui implique nécessairement la prise en considération d'éléments ne relevant pas du domaine scientifique et médical qui constitue le champ d'expertise du groupe de spécialistes réuni par l'INSERM.

1. L'AMIANTE : CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES, UTILISATION, METROLOGIE, CIRCONSTANCES ET NIVEAUX D'EXPOSITIONS, REGLEMENTATION (voir chapitres 2, 3, 5 et références associées)

1.1. PHYSICO-CHIMIE

Amiante (n.m. XIV ; lat. d'o. gr. amiantos = incorruptible) est un terme générique qui recouvre une variété de silicates formés naturellement au cours du métamorphisme des roches, qu'une opération mécanique appropriée transforme en fibres minérales utilisables industriellement. On distingue fondamentalement deux variétés d'amiante : la serpentine et les amphiboles. Le minéral à structure cristalline de la roche serpentine est communément nommé chrysotile. Les amphiboles comprennent cinq espèces distinctes : anthophyllite, amosite, crocidolite, actinolite et trémolite, chacune différant de l'autre par sa composition chimique.

Les fibres d'amiante sont des minéraux aux propriétés physiques et chimiques exceptionnelles, qui ne brûlent pas, résistent remarquablement aux diverses agressions chimiques selon les espèces, et présentent une résistance mécanique élevée à la traction. Ces propriétés ont favorisé le développement de l'utilisation des fibres d'amiante sous de multiples formes, pour la fabrication de nombreux produits industriels de grande consommation ou dans la construction des bâtiments.

La **structure cristalline**, qui induit la forme et la taille des fibres, est un élément de différenciation important entre le chrysotile et les amphiboles. La structure cristalline du **chrysotile** se présente à l'état naturel en couches ou feuilles superposées.Celles-ci peuvent former des fibrilles, d'un diamètre compris entre 0,02 et 0,03 µm. Les rapports longueur sur diamètre des fibres peuvent atteindre l'ordre de 100 :1. Contrairement au chrysotile, les **amphiboles** ne présentent pas une fibrille unique comme unité structurelle. Toutes les fibres d'amphibole sont droites et ne présentent pas la courbure typique de certaines fibres de chrysotile. En ce qui concerne la taille des fibres, les diamètres des amphiboles sont dans un ordre de grandeur dix fois plus grand que celui du chrysotile, avec des variations importantes d'une variété à l'autre et, dans la même variété, d'un gisement à l'autre (crocidolite : 0,06 à 1,2 µm, amosite : 0,15 à 1,5 µm et anthophyllite : 0,25 à 2,5 µm).

Les **propriétés de surface** des fibres d'amiante sont importantes à considérer. Les fibres de chrysotile ont une charge de surface positive et, de ce fait, présentent un taux de sédimentation relativement faible. Ceci a notamment conduit les industriels à mélanger le chrysotile avec jusqu'à 40 % d'amphiboles, qui possèdent une charge de surface négative, pour la fabrication de l'amiante-ciment. Des agents tensioactifs sont désormais utilisés dans le process industriel du chrysotile afin de remplacer les amphiboles, depuis l'interdiction de ces dernières.

Le minéral est souvent **accompagné d'impuretés** pouvant représenter jusqu'à 20 % en masse, parfois plus. Le fer et l'aluminium sont les impuretés les plus courantes, les autres sont le calcium, le chrome, le nickel, le manganèse, le sodium et le potassium. D'autres impuretés, en particulier de nature organique, peuvent apparaître, aussi bien pour le chrysotile que les amphiboles, au cours du transport ou la transformation industrielle des fibres.

Toutes les formes d'amiante résistent aux **bases fortes** ce qui a facilité leur emploi en association avec le ciment. Le chrysotile est particulièrement sensible aux acides, même faibles. A contrario, les amphiboles présentent une résistance variable aux **acides**, la crocidolite étant plus résistante que l'amosite.

En ce qui concerne les **propriétés de résistance mécanique**, la résistance à la traction varie notablement suivant les espèces d'amphiboles, le chrysotile se trouvant à un niveau intermédiaire. Le classement suivant est admis : crocidolite > chrysotile > amosite > anthophyllite > trémolite > actinolite.

1.2. PRODUCTION ET PRINCIPALES UTILISATIONS DE L'AMIANTE
PRODUCTION DE L'AMIANTE

A la fin des années 1970, 80 % du chrysotile mondial était produit par le Canada et la Russie, alors que l'essentiel de la crocidolite et de l'amosite provenait de l'Afrique du Sud. L'évolution de la production mondiale d'amiante de 1987 à 1990 montre un relatif maintien des quantités produites pour la plupart des pays producteurs. D'une manière générale, l'essentiel du tonnage mondial produit se retrouve sous la forme d'amiante-ciment (65-70 % du tonnage total chiffre à préciser).

PRINCIPALES UTILISATIONS

Secteur de la construction

Le matériau à base d'amiante le plus utilisé est **l'amiante-ciment**. Composé d'un mélange homogène de ciment et de fibres (environ 10 % de fibres et 90 % de ciment) ce matériau, susceptible de prendre de nombreuses formes et aspects est le matériau le plus utilisé en France dans le second œuvre depuis la fin des années 1960. C'est l'un des matériaux de couverture les plus répandus dans le monde.

D'autres produits manufacturés contenant de l'amiante ont été utilisés dans la construction. Il s'agit principalement de dalles de revêtement de sol utilisées depuis la guerre jusqu'à la fin des années 1980, de revêtements en vinyle expansé en relief (VER) sur carton d'amiante utilisés dans les années 1970, de produits isolants ou ignifuges pour le calorifugeage des chaudières, tuyaux et autres installations thermiques, de produits d'étanchéité (joints d'amiante élastomères, garnitures spéciales), de carreaux de feutre, des feutres bituminés, des cartons utilisés en remplissage de plafonds, cloisons et portes coupe feu, de certains enduits ou colles pour revêtements céramiques, de textiles pour joints d'étanchéité, et de produits isolants divers.

En dehors des produits industriels utilisés dans la construction des bâtiments, **l'amiante a été utilisée sous la forme de flocages** destinés à accroître la résistance au feu des structures ou encore améliorer l'isolation phonique ou acoustique. La technique de flocage conduit à la réalisation in situ d'un revêtement par projection et collage, sur un support donné, d'un enchevêtrement de fibres agglomérées par un liant (ciment, plâtre,...). Du fait de leur mode de mise en œuvre, dépendant étroitement des conditions d'application et des techniques utilisées, les caractéristiques de durabilité qui en résultent sont fort diverses et rendent aujourd'hui difficile l'évaluation a priori de leur état de dégradation.

Autres secteurs

En dehors du bâtiment un large éventail de secteurs d'activités a recouru à l'amiante, pour des usages vraisemblablement moins massifs mais tout aussi variés. Dans l'ordre d'importance décroissante d'utilisation en masse de l'amiante on trouve les cartons et papiers dont certains se retrouvent dans les bâtiments, les textiles puis les joints et les garnitures de friction et enfin les produits très divers, tels que les jouets, des produits finis sous forme de poudre vendus au détail au public, des articles pour fumeurs, tels que pipes à tabac, porte-cigarettes et porte-cigares ; les tamis catalytiques et dispositifs d'isolation des appareils de chauffage utilisant du gaz liquéfié, les filtres pour liquides ; les produits de revêtements routier dont la teneur en fibres est supérieure à 2 % (ce pourcentage étant un pourcentage en masse, on peut penser que la mise en œuvre et l'usure d'enrobés avec moins de 2 % est néanmoins susceptible d'émettre un nombre de fibres non négligeables dans l'environnement), les filtres à air et les filtres pour le

transport, la distribution et l'utilisation du gaz naturel ou du gaz de ville ; les textiles finis sous la forme sous laquelle ils sont destinés à être fournis à l'utilisateur final, sauf s'ils ont subi un traitement empêchant la libération des filtres, les filtres à usages médicaux, les diaphragmes de cellules d'électrolyse, ainsi que certains articles à usage domestique comme par exemple les tables et housses à repasser, les grille-pain, les panneaux isolants pour le bricolage et les appareils de chauffage mobiles.

Le tableau 1 donne l'évolution de la consommation d'amiante en France, selon les principaux types d'utilisation, entre 1951 et 1975.

Tableau 1 : Consommation d'amiante brut en France par secteurs d'activité moyennes quinquennales (1951-1975) (source : AFA, 1996)

	1951-55	**1956-60**	**1961-65**	**1966-70**	**1971-75**
Amiante-ciment	38450	59320	78030	93600	103900
Revêtement de sol	1830	5060	8060	9190	12140
Filature	1970	3440	3060	3670	4160
Cartons/papiers	2360	3485	6265	7560	10103
Joints	790	995	1160	1560	1935
Garnitures de friction	645	1175	2055	2970	4180
Objets moulés et calorifuges	2260	2180	2730	2790	2715
Autres	1150	1680	1915	2450	3600

1.3. COMPORTEMENT AÉRAULIQUE DES FIBRES D'AMIANTE

La plupart des considérations liées au comportement aéraulique des fibres ont été établies en vue de caractériser leur pénétration dans les voies respiratoires. Le devenir des fibres dans l'air, prenant en compte l'activité des sources émettrices et les caractéristiques aérauliques de l'environnement (extérieur ou intérieur) est considérablement moins présent dans la littérature scientifique.

La concentration des fibres dans un environnement donné dépend de plusieurs paramètres : débit de la source, taux de renouvellement de l'air, vitesse de l'air et turbulence, distance par rapport à la source, caractéristiques aérauliques intrinsèques des fibres ou des agglomérats de fibres.

Concernant **l'environnement**, les dimensions très faibles des fibres d'amiante expliquent qu'on peut observer des transports de fibres sur des distances importantes.

Concernant **l'exposition de proximité** (dans les bâtiments, en milieu de travail), on peut schématiser deux situations extrêmes : *(i)* celle correspondant à une source d'amiante diffuse et continue de faible amplitude, liée par exemple à un matériau en cours de dégradation (flocage). Il est vraisemblable que cette source ne puisse être considérée comme véritablement stationnaire, le débit de fibres libérées dépendant en fait de diverses conditions liées à l'activité autour de la source (chocs, courants d'air, vibrations,...). Ceci trouve confirmation en ce que les mesures effectuées sur le terrain ne mettent pas en évidence de relation simple entre l'état de dégradation du matériau et

le niveau d'empoussièrement, car le niveau de pollution aérienne n'est pas seulement associé à la dégradation du matériau, mais aussi à diverses circonstances pouvant entraîner un relargage plus ou moins important des fibres d'amiante ; *(ii)* celle d'une source ponctuelle, intermittente et de forte amplitude, rendue active par une intervention humaine directe (par exemple, travaux sur un matériau contenant de l'amiante).

Dans le premier cas (source diffuse), les concentrations résultantes sont faibles, et la métrologie utilisée doit intégrer plusieurs dizaines d'heures de prélèvements dans l'air. Dans le second cas (source ponctuelle), les concentrations plus élevées attendues au voisinage de la source rendent possible l'utilisation d'une métrologie continue pendant une période plus brève. Cependant, les méthodes actuellement utilisées sont mal adaptées pour évaluer ce type d'exposition, et posent notamment de difficiles problèmes d'échantillonnage.

1.4. L'EVOLUTION DES METHODES DE MESURE DES EXPOSITIONS

Dès 1922, Greenberg aux Etats-Unis avait mis au point une méthode de mesure de l'empoussièrement par les fibres d'amiante par aspiration (« impinger ») qui allait être utilisée en Amérique du Nord pendant les quarante années suivantes. Les **poussières totales** étaient collectées par aspiration, comptées en **microscopie optique à transmission** au grossissement 100, et exprimées en « mppcf » (millions de particules par pieds cube).

A la fin des années 1960, un consensus international a fait adopter, pour la surveillance du milieu de travail, l'unité des « fibres par millilitre » fondée sur la méthode mise au point par Edwards en 1968 et caractérisée par une technique de prélèvement (le filtre à membrane), une définition des **fibres** (rapport longueur/diamètre ≥ 3 :1 et longueur ≥ 5 µm), et une technique de comptage : **la microscopie optique à contraste de phase (qui ne permet cependant pas de caractériser la nature des fibres)**.

Depuis les années 70, la nécessité d'apprécier plus finement les caractéristiques géologiques et morphologiques des expositions à l'amiante, tant pour les recherches expérimentales et épidémiologiques que pour le contrôle des expositions, et le fait que les intensités d'exposition à mesurer étaient de plus en plus basses, ont conduit à promouvoir l'utilisation de la **microscopie électronique (qui permet de caractériser la nature des fibres)**. Dans la littérature, les mesures effectuées selon cette méthode sont le plus souvent exprimées en « fibres par litre ».

Les conventions actuelles, qui ont été adoptées dans ce rapport, expriment les niveaux d'exposition dans l'environnement général et les locaux en fibres par litre (F/l), et les niveaux d'exposition professionnelle en fibres par millilitre (f/ml).
Selon la période et le milieu où les mesures sont effectuées, d'importantes différences sont constatées. Il convient d'insister sur ce fait.

Dans **l'environnement général et à l'intérieur des locaux**, les premières campagnes de mesures n'ont été effectuées qu'à partir des années 70. Les techniques utilisées (microscopie électronique) prenaient alors en compte les **fibres d'amiante de toutes longueurs**, et les résultats étaient alors exprimés en concentration massique (ng/m^3) ; elles sont **aujourd'hui exprimées en nombre de fibres de longueur supérieure à 5 µm par unité de volume** (F/l).

Concernant les **expositions professionnelles**, les mesures sont beaucoup plus anciennes, et les techniques se sont profondément modifiées dans le temps ; elles sont aujourd'hui exprimées en nombre de **fibres d'amiante de rapport longueur/diamètre**

³ 3 :1 et longueur ³ 5 mm par unité de volume (f/ml), après avoir elles aussi, été exprimées à l'origine en concentration massique (mg/m^3).

Les conséquences de ces évolutions sont importantes pour comparer les mesures d'une période à l'autre. **Il ne s'agit pas simplement de convertir des unités de mesures, mais de tenir compte des différences concernant ce qui a été mesuré à chaque période** (poussières totales, fibres d'amiante de toutes longueurs, fibres d'amiante ≥ 5 µm de longueur). Des **facteurs de conversion** ont été proposés par plusieurs auteurs, en s'appuyant notamment sur des séries de mesures où il a été possible de comparer les mêmes prélèvements avec des techniques différentes.

Dans l'environnement général et à l'intérieur des locaux, les mesures n'ont concerné que des fibres d'amiante dès l'origine, mais sans distinction de longueur. Les mesures actuelles ne concernant que les fibres de longueur supérieure à 5 µm, on admet l'équivalence :

1 ng/m^3 @0.5 F/l (fibres de longueur supérieure à 5 mm)

Pour les **expositions professionnelles**, la situation est plus complexe, car les méthodes de mesure les plus anciennes prenaient également en compte des particules qui n'étaient pas de l'amiante ; les conversions sont donc plus approximatives, et peuvent varier d'un contexte à l'autre. C'est pourquoi, les **risques de cancer associés à une exposition mesurée en « f/ml » selon la méthode de microscopie optique de référence ne sont pas nécessairement égaux aux risques qui correspondent à une exposition mesurée en « F/l » en microscopie électronique et dont la valeur numérique serait simplement 1000 fois moindre**. Les deux méthodes différent, comme on l'a vu, par la technique de comptage : la microscopie électronique permet de ne dénombrer que les seules fibres d'amiante, alors que les autres techniques (exprimées en « mppcf » ou en « f/ml ») prennent en compte un ensemble beaucoup plus large de particules. Ainsi, les relations dose-risque qui ont été établies à partir de cohortes professionnelles, sont fondées sur des mesures d'exposition (« f/ml » ou « mppcf » converties en « f/ml ») qui peuvent inclure une fraction importante de particules qui ne sont pas des fibres d'amiante, comme par exemple dans les cohortes de mineurs ou d'ouvriers de l'amiante textile. L'exposition cancérogène étant « diluée » dans un ensemble plus important de fibres, **les coefficients de risque que l'on a calculé sont selon toute vraisemblance largement inférieurs aux coefficients de risque qui auraient pu être calculés si des mesures avaient pu être faites en microscopie électronique**. Inversement, une exposition mesurée en « F/l » est équivalente, du point de vue des risques de cancer, à une exposition **supérieure** à 1000 fois cette valeur en « f/ml » mesurée en microscopie optique.

Si la microscopie optique à contraste de phase (f/ml) reste très utilisée, ce n'est ainsi pas seulement pour des raisons évidentes de coût, mais aussi parce que toutes les enquêtes de cohorte ont été faites avec cette mesure d'exposition ou réexprimées selon celles-ci. Il en résulte que toutes les estimations de risque publiées à ce jour sont exprimées selon cet indice d'exposition, et c'est donc celui que nous utiliserons ici pour les mêmes raisons. Il en résulte également que pour pouvoir utiliser les estimations de risque que nous proposerons, les niveaux d'exposition considérés devront être exprimées en f/ml définies et mesurées comme indiqué ci-dessus, ou converties à partir des « F/l » en « f/ml » **en utilisant les facteurs de conversion appropriés.**

1.5. PRINCIPALES CIRCONSTANCES D'EXPOSITION A L'AMIANTE

Diverses situations d'exposition aux fibres d'amiante peuvent être rencontrées. On peut les classer schématiquement en trois catégories principales.

EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Il s'agit des personnes qui dans le cadre de leur activité professionnelle **produisent** (extraction et transformation) l'amiante, **utilisent** ce matériau directement pour diverses opérations de transformation (textile, fibro-ciment, etc.) ou d'isolation thermique ou phonique, ou **qui interviennent** sur des matériaux contenant de l'amiante. On peut rattacher à cette catégorie diverses activités de **bricolage** (qui sont parfois, dans la littérature, classées dans la catégorie suivante).

EXPOSITIONS PARA-PROFESSIONNELLES ET DOMESTIQUES

Il s'agit des personnes qui sont en contact de travailleurs du premier groupe, notamment en milieu domestique, et qui peuvent être exposées aux poussières d'amiante transportées notamment par les vêtements de travail. On utilise parfois le terme d'exposition « domestique » pour désigner d'autres sources de pollution occasionnées par des objets ménagers contenant de l'amiante (planche à repasser, panneaux isolants, grille-pain, appareils de chauffage mobiles, etc.).

EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES

On peut les classer en trois catégories selon la source de pollution :

· *pollution émise par une source « naturelle » (site géologique),* dans certaines régions où le sol contient des fibres d'amiante qui sont inhalées par les personnes qui les respirent à l'occasion d'activités diverses.

· *pollution émise par une source « industrielle » ponctuelle* (mine d'amiante, usine de transformation d'amiante) qui projette des fibres d'amiante dans le voisinage, ces fibres pouvant être inhalées par les personnes vivant et/ou travaillant dans l'environnement de cette source.

· *pollution émise par l'amiante mis en place dans des bâtiments et des installations diverses,* et dont des fibres peuvent être relarguées dans l'atmosphère, soit du fait de la dégradation des installations, soit du fait d'interventions sur celles-ci ; on classe dans cette catégorie les occupants des bâtiments contenant de l'amiante dont l'activité habituelle ne les amène pas à intervenir sur les matériaux contenant de l'amiante, mais qui peuvent inhaler des fibres relarguées (exposition passive « intra-murale »), ainsi que les habitants des *zones urbaines* qui respirent une atmosphère extérieure contenant des fibres d'amiante en provenance des bâtiments et des installations contenant de l'amiante (notamment lors d'opérations de démolition ou d'enlèvement d'amiante) ou de la circulation automobile (freins, embrayages, usure du revêtement routier contenant de l'amiante).

Les conditions d'exposition ont une importance déterminante pour les risques qui leur sont associés. En mettant à part les aspects liés à la concentration et à la nature des fibres qui peuvent être inhalées, on a synthétisé dans le Tableau 2 les principales caractéristiques temporelles de l'exposition correspondant à chaque catégorie.

Tableau 2 : Principales caractéristiques temporelles habituelles correspondant aux différentes circonstances d'exposition

	Professionnel	Para-professionnel	Environ. naturel	Environ. industriel	Environnement	
					Intra-mural	urbain
Age de début	Adulte	Enfance ou adulte	Naissance	Naissance	Enfance	Naissance
Nombre d'années	40 (maximum)	Variable	Vie entière (maximum)	Vie entière (maximum)	60 (maximum)	Vie entière (maximum)
Durée par semaine (heures)	40 (maximum)	168 (maximum)	168 (maximum)	168 (maximum)	40 (maximum)	168 (maximum)
Caractère continu (C) intermittent (I)	C ou I (selon profession)	?	C	C	C	C

Les variables correspondent aux périodes pendant lesquelles on est soumis à l'exposition ; la variable Continu/Intermittent concerne la permanence de la source d'exposition (« continu » n'exclut pas l'existence de niveaux variables selon les moments).

Les situations présentées dans le Tableau 2 sont évidemment schématiques et correspondent à des circonstances usuelles, mais qui peuvent **varier fortement selon les individus**. On a choisi des situations typiques qui sont les suivantes :

- l'activité professionnelle commence à l'âge adulte et dure 40 ans à raison de 40 h/semaine,

- les expositions para-professionnelles peuvent commencer soit à l'enfance (parent exposé), soit à l'âge adulte (conjoint exposé),

- les expositions environnementales naturelles ou par une source industrielle peuvent commencer à la naissance et durer toute la vie ; il en est de même pour les expositions environnementales urbaines,

- les expositions passives « intra-murales » peuvent durer pendant toute la scolarité et la vie professionnelle à raison de 40 h/semaine,

- le caractère continu ou intermittent de l'exposition para-professionnelle ne semble pas évaluable avec les données disponibles.

Soulignons que les durées d'exposition proposées dans le Tableau 2, dont la plupart sont des **durées maximales**, sont destinées à caractériser les situations d'exposition de chaque catégorie et ne prétendent pas refléter des durées d'exposition véritables.

1.6. NIVEAUX D'EXPOSITIONS A L'AMIANTE

Malgré les difficultés liées à l'évolution des techniques de mesure, il est possible de fixer avec une certaine fiabilité les plages de valeurs des niveaux d'exposition correspondant aux grandes catégories définies.

On trouvera une synthèse de ces valeurs dans la Figure 1 ci-dessous qui fixe les fourchettes d'exposition des différentes situations retenues. Les concentrations correspondent à des comptages effectués en microscopie électronique (F/l) pour les situations de type environnemental, et en microscopie optique à contraste de phase (f/ml) pour les situations de type professionnel. Elles regroupent sans distinction des

valeurs anciennes et des valeurs obtenues plus récemment ; **il faut donc tenir compte, pour les interpréter, des remarques importantes qui ont été faites à propos de l'évolution des techniques de mesure (voir plus haut : 1.4).**

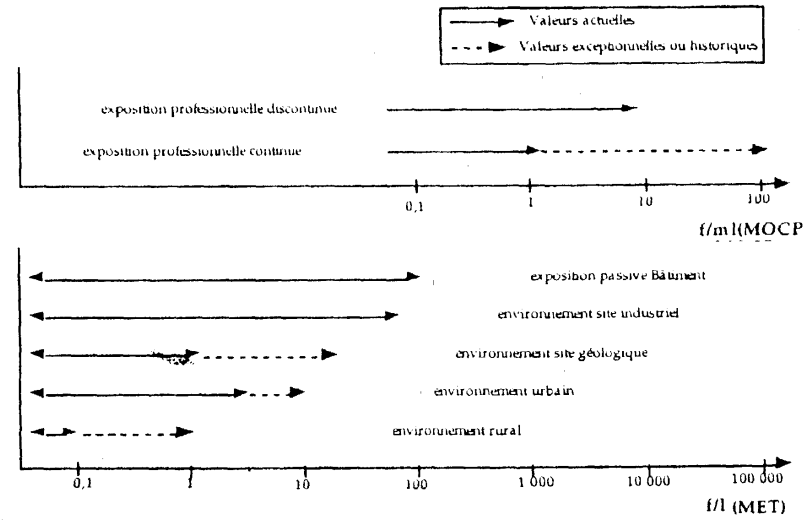


Figure 1 : Niveaux d'exposition dans les différentes conditions retenues (MOCP : microscopie optique à contraste de phase ; MET : microscopie électronique à transmission)

Les quelques remarques suivantes permettent de préciser la diversité des situations :

- d'une manière générale les mesures effectuées **en France** ne présentent pas de différences marquées par rapport aux valeurs relevées dans la littérature internationale ;

- les concentrations relevées en **site rural,** et constituant le fond de pollution, sont en général inférieures à 0.1 F/l et dépassent rarement 0.5 F/l ;

- la valeur moyenne des concentrations mesurées en **site urbain** en France (Paris) entre juillet 1993 et mars 1995 s'établit à 0.13 F/l. Sur la même période, la valeur maximale relevée a été de 0.47 F/l, (il s'agit dans tous les cas de fibres de chrysotile) ;

- les concentrations relevées à proximité de **sites géologiques naturels** montrent que l'on peut atteindre et même dépasser les valeurs obtenues en site urbain. En Corse, des valeurs de 2 ng/m^3 (≅ 1 F/l) et 34 ng/m^3(≅ 17 F/l) de chrysotile ont été mesurées dans des villages situés à proximité de l'ancienne mine de Canari, alors que des concentrations atteignant 200 ng/m^3 (≅ 100F/l) de trémolite (associée à l'érosion naturelle de roches affleurantes) ont été relevées dans un village de la zone est de l'île. En Nouvelle- Calédonie, des valeurs comprises entre 59 et 670 F/l de trémolite (associée ici aussi à l'érosion naturelle et à l'activité traditionnelle locale) ont été relevées dans des villages et dans les nuages de poussières soulevés par le passage de véhicules ;

- à proximité de **sites industriels**, des valeurs moyennes de 7,8 F/l ont été mesurées sous le vent de mines d'amiante, avec des maxima pouvant atteindre 20,6 F/l. A proximité d'usines d'amiante-ciment, des valeurs de 2F/l ont été relevées à 300 mètres sous le vent de l'usine, valeurs s'établissant à 0,6 F/l à 1 000 mètres de celle-ci ;

• concernant les expositions passives à **l'intérieur des locaux**, de nombreuses évaluations existent au niveau international. Les valeurs mentionnées sont comprises entre 0 et 200 F/l selon la nature et l'état des matériaux rencontrés. Elles dépendent également de l'échantillonage spatio-temporel et de l'activité dans les locaux concernés. En France, l'étude conduite par le LEPI depuis 1974 jusqu'à fin 1989, portant sur 1 180 mesures, réalisées selon la méthode indirecte en microscopie electronique et exprimées en ng/m^3 (toutes les fibres d'amiante quelque soit leur longueur étaient prises en compte dans cette méthode), indique que dans 70 % des cas la concentration en fibres d'amiante est inférieure à 7 ng/m^3 (≅ 4 F/l) ; que dans 20 % des cas cette concentration est comprise entre 7 et 50 ng/m^3 (≅4 et 25 F/l) et que la valeur de 50 ng/m^3 (≅25 F/l) est dépassée dans 10 % des cas. A partir de 1990, seules les fibres d'amiante de longueur supérieure à 5 µm sont comptées et les résultats sont exprimés en F/l. Les données s'en trouvent modifiées. Les concentrations portant sur 796 mesures (de 1990 à fin 1995) montrent dans 92 % des cas des valeurs inférieures à 5 F/l ; dans 5 % des cas des valeurs comprises entre 5 et 25 F/l et dans 3 % des cas des valeurs supérieures à 25 F/l. Sur l'ensemble des mesures, on retrouve en majorité des expositions aux fibres de chrysotile seules. Sur les dernières études menées depuis 1990, on retrouve des fibres d'amphiboles associées aux fibres de chrysotile dans 5 % des cas et seules dans 13 % des cas, soit des fibres de chrysotile seules dans 82 % des situations. Pour les niveaux inférieurs à 5F/l, on retrouve des fibres d'amphiboles dans 14,3 % des cas (associées avec du chrysotile dans 4 % des cas et seules dans 10,3 % des cas ; la moyenne des concentrations en fibres d'amphiboles est à 0,9F/l, avec une médiane à 0,4F/l. Pour les niveaux compris entre 5 et 25 F/l, on retrouve des fibres d'amphiboles dans 2,1 % des cas (associées avec du chrysotile dans 1,2 % des cas, et seules dans 0,9 % des cas). La moyenne des concentrations en amphiboles est de 11F/l et la médiane à 8,6 F/l. Pour les niveaux supérieurs ou égal à 25 F/l, on retrouve des fibres d'amphiboles dans 1,5 % des cas (seules dans 1,4 % des cas). La moyenne est à 75,8 F/l et la médiane à 48 F/l. La valeur maximale retrouvée en fibres d'amphiboles seules est de 300 F/l. Si on fait une moyenne de toutes les mesures, on trouve sur 1 976 mesures faites à l'intérieur des locaux : 81 % des concentrations inférieures à 5 F/l, 12.5 % comprises entre 5 et 25 F/l et 6.5 % supérieures à 25 F/l. Une étude similaire de la CRAM d'Ile-de-France mentionne (sur 77 mesures dans des locaux floqués), 77,5 % de situations correspondant à des concentrations inférieures à 5 F/l, 15,5 % comprises entre 5 et 25 F/l et 7,5 % supérieures à 25 F/l. Il convient de noter que ces résultats ne correspondent pas à un échantillon représentatif de la situation des bâtiments en France, mais à l'état des situations rencontrées par ces deux organismes dans leur activité de contrôle ; **il est vraisemblable que cette sélection amène à surestimer la fréquence des situations où on observe des niveaux élevés** .

• les concentrations correspondant aux expositions **des travailleurs de l'industrie transformatrice** en France se sont régulièrement abaissées depuis la publication du décret de 1977. En 1994, 77,4 % des personnels exposés le sont à des niveaux inférieurs à 0,2 f/ml, 22,5 % le sont à des niveaux compris entre 0,2 et 0,6 f/ml et 0,1 % à des niveaux supérieurs à 0,6 f/ml. Les concentrations les plus élevées sont relevées dans le secteur de l'amiante textile, les valeurs les plus basses dans le secteur de l'amiante-ciment. A noter que, pour la France, en 1994, l'effectif des salariés exposés correspond à 2 480 personnes (source AFA ; certaines entreprises de ce secteur industriel ne faisant pas partie de l'AFA, leurs effectifs ne sont donc pas pris en compte dans ce chiffre) ;

• en ce qui concerne les **expositions professionnelles discontinues (pics de pollution),** il n'existe que peu de données fiables permettant de reconstituer les doses réellement inhalées par les opérateurs. Des données de concentrations correspondant

aux gestes professionnels existent, mais les durées correspondantes de prélèvement sont souvent manquantes. Typiquement, ces valeurs s'établissent entre 0,15 f/ml et 10 f/ml. Les valeurs les plus basses correspondent à des opérations de type démontage de faux plafonds, les valeurs les plus élevées sont relevées lorsque les travaux s'accompagnent d'opérations de dépoussiérage « à la soufflette ». L'ensemble des valeurs disponibles au niveau international a été compilé dans une base de données française (étude EVALUTIL), sous une forme permettant des regroupements par secteurs professionnels. Un protocole de recueil d'informations destiné à mieux documenter ces expositions a été établi à cette occasion et a déjà permis d'analyser un certain nombre de postes de travail. Cependant, dans la plupart des cas, les données manquent pour reconstituer les durées réelles d'exposition, par profession, sur l'ensemble d'une carrière professionnelle. **Une poursuite et une extension de ce travail (effectué en particulier à partir des actions de contrôle des CRAM) apparaissent indispensables** ;

- en ce qui concerne les expositions **para-professionnelles** - relatives notamment aux activités de **bricolage** - il est légitime de considérer les pics d'exposition comme identiques à ceux relevés lors d'opérations industrielles de même nature. Les différences essentielles de niveau d'exposition, en termes de dose inhalée, sont à rechercher au niveau de la durée d'exposition, le bricoleur n'effectuant pas, le plus souvent, ces opérations avec la même fréquence que le professionnel. A noter que certaines opérations particulières peuvent se révéler extrêmement polluantes : en Nouvelle-Calédonie, des opérations de préparation de badigeon à partir des roches naturelles trémolitiques ont conduit à des niveaux de concentrations de 558 F/l, et des valeurs atteignant 78000 F/l ont été mesurées lors d'opérations de balayage dans les maisons ;

Il faut rappeler que les valeurs citées ici sont des **ordres de grandeur** permettant de caractériser des situations typiques. Par contre, **on ne dispose pas à l'heure actuelle, de données publiées qui permettent de connaître, même de façon approximative, ni le niveau cumulé d'exposition à l'amiante des personnes qui sont dans chacune des situations citées, ni la répartition de la population française dans ces catégories (ni en nombre, ni en durée).** Par exemple, on ne sait pas quelle est l'exposition cumulée moyenne pendant la carrière professionnelle des ouvriers d'entretien des bâtiments, ou combien d'écoliers fréquentent, et pendant quelle durée, des locaux scolaires floqués à l'amiante.

1.7. REGLEMENTATIONS DE PROTECTION

Depuis la mise en place des premières mesures réglementaires en 1931 en Grande-Bretagne, les valeurs limites maximales d'exposition professionnelle promulguées dans de nombreux pays ont été progressivement réduites. Plus tardivement, l'utilisation de certaines formes d'amiante a été interdite dans certains pays, et de toute forme d'amiante dans certains autres (au moment de la rédaction du présent rapport, c'est notamment le cas de sept pays européens : l'Allemagne, le Danemark, la Hollande, l'Italie, la Norvège, la Suède et la Suisse). Concernant l'évolution des réglementations, qui est brièvement rappelée ici, il convient de tenir compte des modifications qui sont intervenues au cours du temps dans les techniques de mesure (voir plus haut : 1.4.).

Aux Etats-Unis, la première des recommandations de l'ACGIH (« American College of Governmental Industrial Hygienists ») concernant l'amiante date de 1946. Elle visait à limiter le risque d'asbestose et recommandait une valeur limite de 5 mppcf (environ 15 f/ml). En 1969, cette valeur était réduite à 2 mppcf (environ 6 f/ml). En 1972, elle était à nouveau réduite à 5 f/ml par l'OSHA (« Occupational Safety and Health Administration »), puis à 2 f/ml en 1976. En 1983, l'OSHA adoptait une valeur limite

d'exposition professionnelle de 0,5 f/ml, identique pour les amphiboles et le chrysotile. Actuellement, cette valeur est de 0,1 f/ml.

En France, la première valeur moyenne d'exposition professionnelle sur 8 h (VME) a été adoptée en 1977 et était de 2 f/ml. Elle a ensuite été progressivement réduite et la VME professionnelle actuelle, instaurée début 1996, est de 0,3 f/ml sur 8 h pour le chrysotile (il est prévu dans les textes que cette valeur soit ramenée par la suite à 0,1 f/ml) et de 0,1 f/ml sur 1 h pour les mélanges de chrysotile et d'amphiboles. Parallèlement, des mesures réglementaires ont été adoptées pour les expositions dites « passives » rencontrées dans les bâtiments. Le flocage des bâtiments, massivement utilisé à partir des années 60, a été interdit en France en 1978. La réglementation adoptée en 1996 considère que les niveaux de concentration inférieurs à 5 F/l (≤ 0,005 f/ml) ne traduisent pas un niveau de pollution élevé ; que les niveaux de concentration supérieurs à 25 F/l (≥ 0,025 f/ml) nécessitent la mise en œuvre de travaux de correction, et que les valeurs intermédiaires nécessitent un régime de surveillance renforcée.

2. LES RISQUES POUR LA SANTE ASSOCIES A L'EXPOSITION A L'AMIANTE

2.1. RAPPEL : LES PRINCIPAUX EFFETS DES EXPOSITIONS A L'AMIANTE SUR LA SANTE HUMAINE (voir chapitres 1, 8, 12, 14 et 15et les références associées)

L'accroissement considérable de la production et des utilisations industrielles de l'amiante qui a commencé au début du siècle a été accompagné dans les décennies suivantes d'une « épidémie » majeure de fibroses pulmonaires, de cancers du poumon et de mésothéliomes. D'autres localisations de cancer associés à l'amiante sont également évoquées dans la littérature.

L'ASBESTOSE ET LES ATTEINTES PLEURALES BENIGNES

Les risques de fibrose pulmonaire sont les premiers à avoir été établis. C'est en 1906 et 1907 qu'ont été décrits pour la première fois des cas de fibrose pulmonaire chez des sujets exposés à l'amiante. En 1927, le terme d'asbestose était introduit par Cooke, et en 1930 la relation quantitative liant l'exposition cumulée à l'amiante et l'accroissement du risque d'asbestose était décrite. En 1931, la première réglementation visant à réduire le risque d'asbestose a été mise en place en Grande-Bretagne. On admet que l'asbestose est associée à des niveaux particulièrement élevés d'exposition à l'amiante. Diverses formes d'atteintes pleurales bénignes sont également associées à l'exposition à l'amiante : les plus fréquentes sont les plaques pleurales, calcifiées ou non ; on observe aussi des épaississements pleuraux diffus, plus rarement des pleurésies bénignes, souvent récidivantes et « à bascule ». Faisant suite à un épanchement pleural bénin, apparaissent parfois des opacités de topographie sous-pleurale, appelées « atelectasies rondes », qui peuvent poser de difficiles problèmes diagnostiques.

LE CANCER DU POUMON

Le premier rapport suggérant l'existence d'un lien entre exposition professionnelle à l'amiante et risque de cancer du poumon a été publié par Lynch en 1935. En 1950, Doll montrait d'une façon considérée pour la première fois comme rigoureuse que l'exposition professionnelle à l'amiante était responsable d'un accroissement du risque de cancer du poumon dans une population de travailleurs de l'amiante textile à Rochdale, en Grande-Bretagne. Ses conclusions sont confirmées par l'étude de la

cohorte des calorifugeurs de la ville de New-York de Selikoff en 1960 et, cette même année, une conférence de l'Académie des Sciences de New-York conclut à la responsabilité de l'exposition professionnelle à l'amiante dans la survenue du cancer du poumon dans les mines d'amiante, dans les chantiers navals et chez les calorifugeurs et les travailleurs de l'amiante textile. A partir de 1967 sont publiés, avec Enterline, les premiers éléments permettant de **quantifier la relation entre le degré d'exposition à l'amiante et l'accroissement du risque de cancer du poumon**. En 1972, les premières réglementations sur l'amiante visant à réduire les risques de cancer sont promulguées par l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration), aux Etats-Unis et en 1977 le Centre International de Recherche sur le Cancer de l'O.M.S. a classé l'amiante dans la catégorie des « agents cancérogènes pour l'homme ». Le temps de latence entre l'exposition et la survenue de la maladie serait de 10 à 20 ans en général. **Il est clairement établi que le lien causal entre exposition à l'amiante et cancer du poumon existe également parmi les non-fumeurs.**

La fraction du risque total de cancer du poumon attribuable à l'exposition professionnelle à l'amiante varie de 0,5 % à 15 % selon les études, en fonction des variations de la prévalence des expositions professionnelles à l'amiante dans les populations considérées. McDonald *et al.* estimaient en 1986 que 7 % des cas de cancer du poumon, chez l'homme, pouvaient être attribués à une exposition professionnelle à l'amiante dans les pays industrialisés. Leur estimation pour la Grande-Bretagne en 1995 est de 5 à 6 %.

LE MESOTHELIOME

Les premières éléments sur l'existence d'un risque de mésothéliome associé à l'exposition à l'amiante ont été fournis par Wagner en 1960 chez les mineurs de crocidolite d'Afrique du Sud. Dans les années qui ont immédiatement suivi, des observations similaires ont été faites en Grande-Bretagne et au Canada chez les ouvriers ayant fabriqués des filtres de masques à gaz et, aux Etats-Unis, dans les fabriques de filtres de cigarettes. Il est également très vite devenu évident qu'un risque de mésothéliome pouvait être observé dans le secteur de l'amiante textile, et un risque particulièrement élevé chez les ouvriers des chantiers navals et chez les calorifugeurs. En 1977, le Centre International de Recherches sur le Cancer considérait que l'amiante était cancérogène chez l'homme, tant du fait d'un accroissement du risque de cancer du poumon que de celui d'un accroissement du risque de mésothéliome.

La principale localisation du mésothéliome concerne la plèvre, cette localisation étant actuellement considérée cinq fois plus fréquente que le mésothéliome du péritoine, les autres localisations étant exceptionnelles. Le temps de latence entre l'exposition et la survenue de la maladie se situe en moyenne entre 30 et 40 ans. Hormis l'exposition à l'amiante et à l'érionite, aucun facteur de risque associé au mésothéliome n'est connu à l'heure actuelle.

LES AUTRES LOCALISATIONS DE CANCER

Hormis les mésothéliomes et le cancer du poumon, le cancer dont l'association avec l'exposition à l'amiante a été le plus évoquée est le cancer du **larynx**, sans qu'une conclusion ferme ait pu être établie quant à l'existence d'une relation de type causal.
Il en est de même des cancers **côlo-rectaux**, d'autres cancers de **l'appareil digestif** (estomac, oesophage, foie, pancréas), ou de **l'appareil urogénital** (rein, ovaire, notamment).

PATHOLOGIES PRISES EN COMPTE DANS CE RAPPORT

L'asbestose est une maladie qui a pratiquement disparu de nos jours dans les pays industrialisés, du fait de la diminution des niveaux d'exposition à l'amiante dans ces pays. Les atteintes pleurales bénignes n'ont souvent qu'un retentissement clinique modéré. L'association des risques de cancer concernant diverses localisations extra-thoraciques avec l'exposition à l'amiante (hormis le mésothéliome péritonéal) n'est pas établie, du moins sur la base des données actuellement disponibles.

Nous n'envisagerons donc, dans la suite de ce rapport de synthèse, que le risque de cancer du poumon et de mésothéliome.

2.2. LES DONNEES EXPERIMENTALES

Différents types de fibres ont été étudiés, en fonction de leur taille, leur nature, dans les différents systèmes habituellement utilisés pour établir la potentialité mutagène, ou le caractère cancérogène. Les études ont été réalisées *in vitro* à l'aide de différents systèmes cellulaires, ou *in vivo*, essentiellement chez le rongeur. Pour réaliser les études expérimentales, des échantillons de fibres d'amphiboles et de chrysotile ont été préparés par l'Union Internationale contre le Cancer (UICC), mais d'autres types de préparations ont été aussi utilisés.

ETUDES *IN VITRO* SUR CELLULES

La plupart des recherches ont été effectuées avec des fibres de crocidolite et de chrysotile.Dans la majorité des études répertoriées, les fibres d'amiante, quelle que soit leur nature, provoquent *in vitro* pas ou peu de mutation géniques, notamment dans les études de mutagénèse classiques utilisant des bactéries (Test de Ames), ou sur cellules de mammifères (mutations sur les gènes HGPRT et ouabaïne). En revanche, les fibres d'amiante produisent des mutations chromosomiques et des pertes d'hétérozygotie, qui témoignent d'une altération plus large du génome cellulaire.

Dans les études sur cellules eucaryotes en culture, les résultats suivants ont, en outre, été acquis : dans presque tous les systèmes étudiés, les fibres d'amiante provoquent, à court terme, des anomalies des chromosomes mises en évidence au moyen de l'étude des cellules dans les différentes phases de la mitose. Ainsi, il a été constaté que les fibres d'amiante induisaient dans la plupart des types cellulaires étudiés, des changements du nombre (aneuploïdie) et de la structure des chromosomes. La migration des chromosomes au cours de la division cellulaire paraît entravée par la présence des fibres qui, accrochées aux structures du cytosquelette, interagissent avec les chromosomes lors de la ségrégation vers les pôles cellulaires. Les systèmes cellulaires utilisés incluent les cellules mésothéliales, de rat ou humaines. Pour ces dernières, la réponse obtenue dépendait du donneur, sans qu'il soit possible aujourd'hui de préciser les raisons des différences interindividus. De ces résultats on peut dire que les cellules exposées aux fibres d'amiante développent des aberrations à la fois structurales et numériques, ce qui se corrèle bien avec les anomalies cytogénétiques observées dans les mésothéliomes. Des effets analogues à ceux exercés par des promoteurs de cancérogenèse ont également été observés sur cellules en culture. Les recherches effectuées avec les fibres d'amiante ont aussi montré que les cellules subissaient des changements phénotypiques (perte d'inhibition de contact, critères morphologiques) associés à la transformation. Les résultats obtenus vont dans le sens d'un **potentiel des fibres d'amiante en tant que cancérogène complet**, c'est-à-dire se suffisant à elles seules pour provoquer l'ensemble des modifications nécessaires à la transformation.

Parmi les caractéristiques des fibres susceptibles de provoquer ces réponses cellulaires (forme, chimie, réactivité de surface), il semble que les **caractéristiques dimensionnelles jouent un rôle important**, comme en témoigne la comparaison des effets de différents échantillons contenant des proportions différentes de fibres selon les dimensions. Les échantillons actifs contiennent des fibres longues (> 5µm, sans considérer cette limite comme ayant une valeur absolue). Les fibres plus petites pourraient être moins nocives vraisemblablement en raison de leur moins grande capacité à entraver les mouvements des organites cellulaires. Les caractéristiques physiques des fibres n'expliquent pas tous leurs effets, et c'est à **l'action chimique de molécules que l'on attribue également l'activité des fibres d'amiante**. En particulier, il a été mis en évidence, dans la plupart des systèmes cellulaires étudiés, la formation d'espèces moléculaires actives dérivées de l'oxygène, comme le radical hydroxyle (OH°) ou l'ion superoxyde (O_2^-). Ces molécules peuvent être générées lors des interactions entre les fibres et les cellules, en particulier au cours de l'internalisation des fibres par les cellules, ou directement par les fibres, en raison de la présence de fer. Il est connu de longue date que les radicaux libres peuvent altérer l'ADN cellulaire et on leur a attribué aussi d'autres réponses cellulaires provoquées par l'amiante. Ainsi, les mutations chromosomiques sur cellules hybrides et des cassures de l'ADN mises en évidence sur 2 types de cellules de rat (fibroblastes embryonnaires et cellules mésothéliales pleurales) et sur cellules embryonnaires de souris, sont vraisemblablement dûes, du moins en partie, à la génération de ces molécules.

A partir de tous ces modèles, **il est difficile de comparer l'activité in vitro des amphiboles à celle du chrysotile car, le plus souvent, les deux types de fibre n'ont pas été utilisés dans le même modèle. Lorsque cela a été fait, le chrysotile semble moins actif que le crocidolite sur la base du nombre de fibres, mais cette constatation ne permet pas une généralisation. En effet, des échantillons différents d'un même type de fibres (origine et/ou préparation différentes) n'ont pas toujours la même activité, même si l'on compare les résultats sur la base du nombre de fibres, voire même du nombre de fibres longues et donc supposées actives. Ceci conforte l'hypothèse que plusieurs caractéristiques des fibres sont à l'origine des effets observés. Il faut souligner que la recherche sur les mécanismes d'action des fibres est difficile car les fibres d'amiante représentent une entité complexe dont les paramètres constitutifs (structure, dimensions, chimie, chimie de surface) ne sont pas équivalents d'un échantillon à l'autre.**

Les concentrations de fibres utilisées dans ces études varient de 1 à 10 µg/cm^2. **Il est difficile d'extrapoler cette valeur à celles rencontrées lors des expositions humaines** ; on peut calculer que cela correspond à environ 10^{11} à 10^{12} fibres par gramme de protéines.

ETUDES CHEZ L'ANIMAL

Les expérimentations animales visant à étudier le potentiel cancérogène des fibres ont été réalisées principalement chez le rat et, à une bien moindre échelle, chez le hamster et la souris. Plusieurs souches de rats et des animaux des deux sexes ont été exposés : Wistar, Fischer, Sprague-Dawley et, pour une seule étude Osborne Mendel. Les animaux ont été exposés aux fibres par différentes méthodologies : inhalation, instillation intratrachéale ou inoculation dans la cavité pleurale ou péritonéale pour étudier plus spécifiquement le mésothéliome. Deux méthodes sont employées pour l'exposition par inhalation : en chambre d'empoussièrage ou « seulement par voie nasale ».

Dans la majorité des études, **les résultats obtenus en expérimentation animale ont montré que les fibres d'amiante produisaient des tumeurs pulmonaires et des mésothéliomes**. Par inhalation, les animaux étaient le plus souvent exposés à des doses de 10 mg/m^3, en général 5 h/jour, 5 jours/semaine pendant 12 à 24 mois. Dans ces conditions, le taux de tumeurs pulmonaires est très supérieur à celui des mésothéliomes. Selon les études, on trouve un pourcentage de rats porteurs de tumeurs de l'ordre de 20 % à 60 %. En revanche, la fréquence des mésothéliomes ne dépasse pas 2 %. Chez les animaux témoins, non exposés à l'amiante, aucun mésothéliome n'a été rapporté et la fréquence de tumeurs pulmonaires était d'environ 3 %. Les quantités de fibres que l'on retrouve dans les poumons à l'issue de ces expositions varient autour de 10^8 à 10^{10} fibres par poumon (soit, approximativement également, par gramme de poumon sec). **Tous les types de fibres testés (amosite, crocidolite, chrysotile) ont provoqué des tumeurs, excepté avec des échantillons présentant des fibres de petites dimensions.** Ainsi, l'utilisation de deux fractions « courtes » et « longues » d'un échantillon d'amosite et de chrysotile ont permis de démontrer que la génération de tumeurs dépendait de la longueur des fibres, **les fibres longues étant plus cancérogènes que les fibres courtes**.

Cette importance des caractéristiques dimensionnelles des fibres a été aussi mise en évidence par administration de fibres par voie intrapleurale (administration unique, en général 20 mg) ou intrapéritonéale (une ou plusieurs administrations et doses variables selon les auteurs). Ces méthodes aboutissent à la formation d'un plus grand nombre de mésothéliomes, ce qui permet d'évaluer des différences de réponse en faisant varier les conditions expérimentales. Avec la première méthode, la probabilité de formation de tumeurs dépendait du nombre de fibres longues ($> 8\mu m$) et fines ($\leq 0.25\mu m$). Comme dans le cas de l'exposition par inhalation, les différents types d'amiante ont provoqué la formation de mésothéliomes, mais il est difficile de comparer la toxicité des fibres entre elles, étant donné les variations d'activité observées avec un type donné de fibres, selon leur nature. Sur la base du nombre de fibres, pour les échantillons de l'UICC, il semblerait que le chrysotile soit moins actif que l'amosite et le crocidolite mais trop peu de résultats sont disponibles pour affirmer cette différence. De plus, par inoculation intrapéritonéale, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence dans une étude particulièrement bien documentée où le potentiel tumorigène de 10 doses allant de 0.001 mg à 25 mg a été déterminé. Dans l'ensemble de ces résultats, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence selon le sexe ou la souche de rats exposés.

POINTS PARTICULIERS

Peu d'études expérimentales ont abordé les questions du rôle de l'exposition à de faibles doses pendant des durées prolongées, ainsi que des effets de doses plus importantes pendant de courtes périodes.

Dans le travail mentionné ci-dessus, portant sur l'étude de la relation dose-effet, de faibles doses de fibres ont été utilisées. Des mésothéliomes ont été observés avec 0,05 mg de fibres, quelque soit le type de fibres (amosite, crocidolite et chrysotile). La réponse obtenue était linéaire. Si cette linéarité était maintenue pour des dose inférieures, cela signifierait qu'il n'y a pas de valeur limite au-dessous de laquelle le risque n'existe plus. Cependant, chez l'animal, le temps de latence de la tumeur augmente lorsque la dose diminue ; ainsi une valeur seuil existerait en pratique, pour une dose telle que le temps de latence devient supérieur au temps de survie « naturelle » de l'animal.

Seulement deux études ont évalué, à l'aide de rats exposés par inhalation, l'effet d'expositions transitoires par rapport à une exposition continue. Dans un travail où

l'exposition au chrysotile et aux amphiboles avaient des durées de 1 jour ou de 3 mois, la fréquence de tumeurs n'était pas significativement différente entre les groupes traités. Dans une autre étude, les animaux étaient exposés à des concentrations intermittentes élevées et à des concentrations continues plus faibles de chrysotile et de crocidolite. Là encore, aucune différence significative sur le taux de tumeurs n'a pu être mise en évidence dans les différents groupes de traitements. Dans l'ensemble, les informations sur les expositions transitoires sont donc très limitées et portent sur de petits échantillons. Les résultats ne peuvent donc être interprétés qu'avec prudence.

SYNTHÈSE. LE PROBLÈME DE LA BIOPERSISTANCE

Les études expérimentales ont montré que les fibres d'amiante provoquaient des effets cellulaires en relation avec un potentiel cancérogène, et des tumeurs chez les animaux. Les résultats obtenus sur les modèles cellulaires sont donc en adéquation avec les résultats obtenus *in vivo*. En effet, un type donné de fibres peut produire une réponse différente, selon par exemple la proportion de fibres longues présentes dans l'échantillon. Si pour les fibres d'amiante, on peut considérer une longueur critique de l'ordre de 5µm, rien ne permet actuellement d'extrapoler cette valeur à d'autres fibres de structure différente (fibres artificielles par exemple).

Les résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ont démontré l'existence d'un potentiel cancérogène des deux types de fibres, chrysotile et amphiboles, quelque soit le type d'exposition, par inhalation ou par inoculation. Les recherches effectuées sur les modèles cellulaires sont en accord avec ces résultats. Concernant les amphiboles, la majorité des recherches a été effectuée avec le crocidolite et l'amosite et, plus rarement, avec le trémolite et l'anthophyllite.

Chez l'homme, la différence de pouvoir cancérogène entre les deux types de fibres pour le mésothéliome pourrait s'expliquer par une translocation moins importante du chrysotile par rapport aux amphiboles. En termes de biopersistance, on peut faire l'hypothèse que le chrysotile ayant tendance à être épuré plus facilement et à se fragmenter, il en résulte respectivement une moins grande disponibilité de ces fibres au niveau pleural et une migration de fibres de plus petites dimensions. Cette hypothèse serait tout à fait en accord avec les observations selon lesquelles la plèvre contenait des fibres de chrysotile de plus faible longueur moyenne que celles du poumon. Ceci n'exclut pas la possibilité de présence d'une faible proportion de fibres plus longues au niveau de la plèvre. Des résultats récemment publiés avec des fibres de céramique montrent qu'après inhalation il y a, chez le rat, une translocation rapide des fibres vers la plèvre (un maximum est obtenu à la fin de la période d'exposition), avec également une dimension moyenne des fibres de la plèvre plus petite que celle du poumon.

La biopersistance est une notion complexe qui peut être schématiquement définie comme la durée de rétention des fibres dans le poumon. Il apparaît que c'est un concept fondé sur l'existence de différents mécanismes qui interviennent dans la modulation de cette durée. Les études expérimentales ont montré que la biopersistance des fibres de chrysotile était inférieure à celle des amphiboles, mais **aucune relation quantitative entre la biopersistance et le pouvoir tumorigène chez l'animal n'a, jusqu'ici été clairement établie**.

Sur le plan quantitatif, la biopersistance apparaît comme une **notion multiparamétrique** dont la valeur dépend de plusieurs variables (dimensions, capacité de défibrillation, solubilité en milieu biologique, potentiel d'épuration de l'hôte, etc...). Une définition plus précise s'impose si l'on veut déterminer le rôle exact de cette notion dans la cancérogénicité. Jusqu'ici, aucun ensemble de critères objectifs ne permet une

évaluation quantitative de la biopersistance. La biopersistance est, de fait,mesurée par différentes méthodes, qui, selon les auteurs, considèrent le nombre, les dimensions et la composition chimique des fibres après un certain temps d'inhalation ou après administration intra-trachéale ou intrapéritonéale, la demi-vie des fibres en rétention en terme de masse, de chimie, de surface ou de nombre de fibres.

2.3. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

2.3.1. LES DIFFICULTES DE L'EVALUATION DES EXPOSITIONS INDIVIDUELLES A L'AMIANTE (voir chapitre 4)

INTERET DE L'EVALUATION INDIVIDUELLE

Dans un contexte épidémiologique, l'évaluation individuelle de l'exposition est utile pour l'imputation potentielle d'un cas d'une maladie à une exposition spécifique à l'amiante, l'estimation du risque de développer une pathologie associée à l'exposition à l'amiante, et l'établissement d'une relation quantifiée de type exposition-effet. Ces trois circonstances sont complémentaires, et correspondent à des objectifs de complexité croissante.

Dans toutes les situations épidémiologiques, on cherche tout d'abord à savoir si un sujet a été ou non exposé à l'amiante, et dans quelles circonstances. Le fait d'avoir identifié une situation spécifique d'exposition peut suffire aux objectifs d'une étude. Par contre, si on veut établir une relation exposition-effet et quantifier le risque associé à des niveaux d'exposition différents, il est nécessaire d'évaluer, pour chacun des sujets inclus dans l'étude, son niveau d'exposition. Celui-ci, selon les objectifs de l'analyse épidémiologique, peut être exprimé en niveau à un moment donné, en niveau moyen pendant une certaine période (journée, semaine) ou en niveau cumulé. Un niveau instantané ou moyen s'exprime en fibres par ml ou par litre d'air selon le milieu (voir 1.4) ; un niveau cumulé s'exprime en « fibres/ ml x années « ou « fibres/ l x années » : un niveau de « 100 f/ml x années » peut ainsi correspondre à 10 f/ml par an pendant 10 ans, ou 100 f/ml pendant un an.

METHODES D'EVALUATION INDIVIDUELLE DE L'EXPOSITION

Marqueurs cliniques et biologiques d'exposition

Il s'agit de marqueurs radiologiques (plaques pleurales, signes radiologiques de fibrose) et de marqueurs basés sur des prélèvements biologiques (corps asbestosiques, mesure de la charge pulmonaire en fibres d'amiante). **Le fait de ne pas observer ces marqueurs chez un sujet ne permet jamais d'exclure qu'il a pu être exposé**. La **présence de signes radiologiques** ne peut pas non plus permettre d'affirmer avec certitude une exposition à l'amiante. On connaît en effet divers facteurs pouvant expliquer la présence de « faux-négatifs » et de « faux-positifs ». La **présence de corps asbestosiques ou de fibres d'amiante dans le tissu pulmonaire** est par contre considérée comme le signe certain d'une exposition. Elle ne permet cependant pas d'en indiquer la source avec certitude. Cependant, la possibilité d'identifier la **nature des fibres** contenues dans les poumons peut être dans certains cas une indication très fiable de la source d'exposition. En raison des limites citées, ces indicateurs **ne peuvent être utilisés pour quantifier les risques en fonction des niveaux d'exposition** .

Méthodes d'évaluation des expositions environnementales au niveau individuel

Mesures instrumentales : Les techniques utilisées pour la mesure du contenu de l'air en fibres d'amiante (voir 1.4) ne sont pas applicables pour connaître la quantité de fibres inhalées par les individus : elles permettent de mesurer les fibres dans l'air « inhalable », et non dans l'air réellement inhalé.

Elles posent des problèmes importants quand on veut les utiliser pour quantifier l'exposition des individus. Ces problèmes sont de deux types : *(i)* représentativité des mesures par rapport aux situations évaluées (ainsi, par exemple, on a remarqué que les mesures effectuées dans des bâtiments contenant de l'amiante étaient le plus souvent effectuées lorsque l'attention avait été attirée par une dégradation des locaux ; à l'inverse certaines mesures sont faites en l'absence d'activités susceptibles de mobiliser l'amiante ; *(ii)* utilisation des résultats des mesures pour l'évaluation de l'exposition réelle des individus : pour avoir une évaluation de l'exposition individuelle, il faut disposer de deux éléments : le **niveau d'exposition** dans une situation donnée et **le temps passé** par l'individu dans cette situation. Cette notion de temps d'exposition doit être évaluée sur des périodes diverses. Les mesures instrumentales, qui permettent d'apprécier le niveau d'exposition correspondant à une situation, ne renseignent pas sur la notion de durée d'exposition (voir 1.6). Il est donc nécessaire d'y adjoindre des méthodes complémentaires.

Méthodes d'évaluation indirecte : Il est possible d'évaluer l'exposition individuelle par des méthodes indirectes, qui reposent sur des enquêtes **auprès des sujets concernés** afin d'identifier les circonstances dans lesquelles ils ont pu être exposés à des fibres d'amiante, et leur durée. A travers l'utilisation de questionnaires spécifiques, administrés par des enquêteurs spécialisés, on interroge les sujets sur toutes les circonstances envisageables dans lesquelles ils ont pu être exposés à des fibres d'amiante tout au long de leur carrière professionnelle et de leur vie : situations professionnelles, bricolage, expositions para-professionnelles et domestiques, lieux de résidence, etc. On essaie habituellement de quantifier les durées correspondantes. Cette méthode très lourde est surtout utilisée dans les études en population générale, ou en complément d'études en milieu industriel pour mieux préciser l'évaluation des circonstances d'exposition professionnelle et tenir compte des expositions extra-professionnelles. Elle permet à la fois d'identifier de façon qualitative les sujets exposés, et d'élaborer une estimation de leur exposition cumulée. L'extrême variété des circonstances professionnelles et non professionnelles dans lesquelles une personne peut être exposée (voir 1.5), la méconnaissance ou l'oubli de celles-ci, expliquent que la méthode de l'interrogatoire (qui est la meilleure dont on dispose pour les études en population) n'est pas considérée comme totalement fiable. **On méconnaît ainsi une proportion qui peut être importante des expositions réelles, qui constituent ce qui est parfois appelé dans la littérature les expositions « occultes ». On peut ainsi considérer qu'une partie des cas de mésothéliome sans exposition identifiée à l'amiante serait en réalité à mettre au compte de ces expositions occultes.** Le caractère indirect de l'évaluation du niveau d'exposition cumulé, ainsi que son imprécision, explique qu'il n'est **pas possible d'utiliser cette méthode de façon fiable pour quantifier les risques en fonction des niveaux d'exposition** .

Une conséquence importante qui résulte de la difficulté d'établir la notion d'exposition individuelle à une source d'amiante, est **le manque de fiabilité des données concernant les mésothéliomes sans exposition connue à l'amiante** , et l'absence de comparabilité d'une étude à l'autre. On admet habituellement qu'environ 10 à 30 % des mésothéliomes sont sans exposition connue à l'amiante (bien que les proportions puissent varier très considérablement d'une étude à l'autre), mais il est impossible d'établir au sein de cette fraction, la part respective de ce qui reviendrait aux mésothéliomes « spontanés » (non occasionnés par l'amiante), aux expositions

« occultes » à des sources spécifiques, et aux expositions passives intra-murales et urbaines. Il convient également de souligner que la quasi-totalité des cas pour lesquels une exposition connue à l'amiante est identifiée correspond à des **situations d'exposition d'origine professionnelle ou para-professionnelle** (voir 2.3.2 et 2.3.3). On reviendra sur les problèmes ainsi posés pour l'interprétation des données épidémiologiques.

Dans certaines circonstances, il est **possible d'utiliser une méthode de type « matrice emplois-expositions », ou qui s'y apparente**. Une matrice emplois-expositions est une technique qui repose sur une évaluation du niveau d'exposition moyen dans une profession ou un poste de travail, dans la population générale ou dans une entreprise particulière ; il suffit alors de croiser l'historique de carrière d'un sujet avec la matrice emplois-expositions pour calculer divers indices d'exposition individuelle (niveau moyen, niveau cumulé sur toute la carrière, ou pendant une période définie). Initialement développée pour les études concernant les expositions professionnelles (d'où son nom), cette méthode a été récemment étendue à des circonstances d'exposition environnementale.

C'est seulement grâce à une méthode de ce type (même si elle n'est pas toujours dénommée de cette façon par leurs auteurs), qu'il a été possible d'évaluer dans diverses cohortes de l'industrie de production et de l'utilisation d'amiante (où une matrice a été établie à partir de mesures instrumentales), les **niveaux cumulés d'exposition individuelle qui ont permis de quantifier les risques de cancer du poumon et de mésothéliome en fonction des niveaux d'exposition** (voir2.3.4).

2.3.2. LE RISQUE DE MESOTHELIOME ASSOCIE AUX DIFFERENTES CIRCONSTANCES D'EXPOSITION A L'AMIANTE (voir chapitre 8 et références associées)

EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Tous les arguments convergent pour **attribuer aux expositions professionnelles l'étiologie de la quasi-totalité des cas de mésothéliome dans les pays industrialisés**. Ces arguments proviennent de très nombreux travaux, mettant à contribution tous les types d'étude et toutes les méthodes épidémiologiques : études de cas, études de cohorte et cas-témoins, études « écologiques », analyses de tendances évolutives. Ces innombrables travaux ont été menés dans des pays différents et ont concerné des populations et des groupes professionnels extrêmement diversifiés. Ils ont porté aussi bien sur l'étude de la mortalité que sur celle de l'incidence du mésothéliome. Ils permettent de considérer que, à l'instar du cancer du poumon, **tous les types de fibre d'amiante, y compris le chrysotile, sont susceptibles d'induire des mésothéliomes** (voir 2.3.5).

Une importante évolution des professions concernées s'est produite depuis quelques décennies, la majorité des mésothéliomes se rencontrant aujourd'hui, dans les pays industrialisés, dans des métiers très variés. Pour illustrer cette évolution, on peut rappeler que **dans les années 60, les principales professions touchées étaient celles de la production et de l'utilisation de l'amiante** : travailleurs du secteur de l'isolation, de la production et de la transformation de l'amiante, chauffagistes, travailleurs des chantiers navals. **Par contraste, dans les années 80 et 90, le risque le plus élevé concerne les métiers impliquant des tâches d'intervention sur des matériaux contenant de l'amiante**. Les professions les plus touchées sont les tôliers-chaudronniers (catégorie incluant les travailleurs des chantiers navals), et les carrossiers industriels ; on trouve ensuite les plombiers, les charpentiers et les électriciens. A eux

seuls, les **métiers du bâtiment contribuent actuellement au quart de tous les décès par mésothéliome**, proportion considérée comme probablement sous-estimée. Actuellement, les expositions à l'amiante se rencontrent dans des professions extrêmement nombreuses ; à titre d'exemple, on peut citer parmi les métiers à risque élevé de mésothéliome, des professions aussi diverses que les soudeurs, les dockers, les techniciens de laboratoire, les peintres et décorateurs, les bijoutiers, les ajusteurs, les mécaniciens automobile, les travailleurs des chemins de fer, etc. Les niveaux d'exposition sont vraisemblablement moins élevés que dans le passé, mais ces professions occupent des effectifs importants, ce qui explique le grand nombre de cas de mésothéliome qu'on y rencontre. **De plus, ces professions n'étant habituellement pas considérées comme « à risque », elles font moins l'objet de surveillance et de mesures de protection adéquates.**

L'évolution concernant les professions touchées par le mésothéliome se comprend si on se rappelle que le temps de latence de cette maladie est en moyenne de 30 à 40 ans. Il a, en effet, tout d'abord fallu produire, manufacturer et mettre en place l'amiante dans des installations et des matériaux divers : ce sont donc les travailleurs concernés par ces activités qui ont été atteints par les premiers mésothéliomes, d'autant que pendant cette période, les niveaux d'exposition ont été très élevés. A l'échelle de l'ensemble de la population, le nombre total de cas attribuables à ces activités est cependant resté restreint, pour cette « première génération » de mésothéliomes, en raison du faible nombre des travailleurs concernés par rapport à la population active. Ultérieurement, de nombreuses professions ont été mises en contact avec l'amiante ainsi très largement disséminé. C'est pourquoi, avec un décalage temporel dû à la latence de la maladie, et bien que les niveaux d'exposition de ces professions étaient vraisemblablement moins élevés (et ont, dans l'ensemble régulièrement diminué du fait des réglementations successives : voir 1.7), on a vu, du fait de l'importance des effectifs de ces professions, apparaître une « seconde génération » de mésothéliomes, bien plus nombreux à l'échelle de l'ensemble de la population dans les pays industrialisés. On verra plus loin (2.3.3) que l'évolution temporelle dans la répartition des professions concernées, se reflète fidèlement dans l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans les pays industrialisés.

EXPOSITIONS PARA-PROFESSIONNELLES ET DOMESTIQUES

Il s'agit d'études qui concernent des cas de **mésothéliome** chez des sujets ne présentant aucune exposition professionnelle connue. Plusieurs études de type cas-témoins et de cohorte ont montré l'existence de cas de mésothéliome (pleural et/ou péritonéal) attribués à des expositions, dont la source était habituellement les vêtements de travail souillés d'une personne exposée professionnellement et ramenés à la maison, ainsi que des activités de bricolage. Les niveaux d'exposition à l'amiante évalués dans de telles circonstances peuvent être élevés, comparables à certaines expositions professionnelles.

L'existence d'un risque accru de mésothéliome parmi les personnes exposées dans des circonstances para-professionnelles et domestiques semble établi de façon solide.

EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE « NATURELLE » (SITES GEOLOGIQUES)

A partir du milieu des années 70, la découverte de foyers « endémiques » de mésothéliome dans certaines zones rurales, montrant des risques extrêmement élevés (pouvant être mille fois supérieurs à celle de la population des pays industrialisés), en Turquie tout d'abord, puis en Grèce, à Chypre, en Corse et plus récemment en Nouvelle-Calédonie, a apporté des connaissances importantes sur la cancérogénicité de diverses fibres minérales, dans des conditions d'exposition tout à fait différentes de

celles rencontrées dans des circonstances professionnelles, notamment en terme d'âge au début de l'exposition, de la permanence et de la durée de celle-ci.

Les données qui proviennent des études concernant des populations soumises à des expositions environnementales naturelles apportent des **informations utiles à la compréhension des problèmes liés à d'autres formes d'exposition environnementale**. On peut en effet considérer que les caractéristiques temporelles des expositions sont très voisines : exposition commençant dès l'enfance, et pouvant durer toute la vie, expositions continues, n'excluant pas de pics ponctuels (voir 1.5). Il est dès lors intéressant d'examiner en quoi ces données permettent de répondre à certaines questions concernant l'effet d'une exposition précoce, d'une exposition permanente, la susceptibilité selon le sexe, la nature des fibres incriminées.

Effet d'une exposition précoce : le fait que l'exposition aux fibres d'amiante commence dès la naissance ne semble pas influencer le temps de latence avant la survenue d'un mésothéliome. En effet dans aucune des études analysées, on ne trouve de cas survenus avant l'âge de 25 ans, la plupart des cas se produisant autour de la cinquantaine. Par contre il n'est pas possible de savoir si la susceptibilité est augmentée du fait d'une exposition précoce : les taux d'incidence sont en effet très élevés, ce qui irait dans le sens d'une susceptibilité augmentée ; mais les données concernant les niveaux d'exposition, même si elles sont fragmentaires, semblent indiquer des concentrations parfois très importantes et la durée cumulée d'exposition est plus de 4 fois plus longue dans des circonstances environnementales comparées aux circonstances professionnelles (168 h par semaine/40 h par semaine = 4.2). Au total, il n'est donc pas possible de savoir s'il faut attribuer les incidences très élevées observées à une exposition précoce ou à une exposition cumulée importante, ou à une combinaison des deux.

Susceptibilité selon le sexe : dans toutes les études analysées, on observe un ratio hommes/femmes proche de 1. Il n'y a donc aucun argument en faveur d'une susceptibilité différente selon le sexe. La prédominance masculine observée dans les pays industrialisés (voir plus loin : 2.3.3) est donc très vraisemblablement à attribuer à des conditions d'exposition différentes selon les sexes dans ces pays.

Nature des fibres : à l'exception notable de l'érionite en Turquie (qui n'est pas de l'amiante), toutes les études rapportent une exposition majoritaire à la trémolite. Cependant, plusieurs d'entre elles montrent également une exposition au chrysotile sans qu'il soit toujours possible, d'après les données publiées, de connaître l'importance relative de ces deux types de fibres dans les expositions humaines. Il est d'un intérêt particulier de souligner que du chrysotile a été retrouvé dans des prélèvements de poumon dans la plupart des études. Les études concernant les expositions liées à l'environnement naturel ne permettent donc pas d'exclure le rôle du chrysotile vis-à-vis du mésothéliome pleural.

EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES D'ORIGINE INDUSTRIELLE

Il est particulièrement difficile d'attribuer un excès de cancers observé à proximité d'une source industrielle d'amiante à celle-ci. Il faut tout d'abord s'assurer qu'il existe bien une surincidence ou une surmortalité dans une zone géographique dont la configuration est compatible de façon réaliste avec les émissions de fibres d'amiante dans l'atmosphère. Ceci n'est pas toujours simple, pour diverses raisons de nature méthodologique. Un autre problème complémentaire du premier, est lié à la fréquence habituelle du cancer étudié. Si celui-ci est assez fréquent, un excès modéré attribuable à la pollution par l'amiante sera difficile à détecter. Lorsqu'il s'agit d'un cancer rare,

comme le mésothéliome, il faut que l'effet cancérigène dû à la pollution soit suffisamment puissant pour occasionner un nombre de cas dont l'excès pourra être observé avec une validité statistique satisfaisante. Enfin une autre série de problème provient du fait qu'habituellement, dans une zone où existe une source industrielle d'émission d'amiante, habitent des personnes qui travaillent dans l'installation industrielle concernée : elles peuvent donc être exposées dans des circonstances professionnelles, et leurs proches peuvent l'être dans les circonstances para-professionnelles. **On s'attend donc, logiquement, à la possibilité d'un excès d'incidence ou de mortalité pour les cancers attribuables à l'amiante dans la zone géographique concernée, du fait de ces circonstances professionnelles et para-professionnelles**.

Cet ensemble de raisons explique pourquoi les méthodes épidémiologiques d'analyse géographique (dites aussi « écologiques »), qui reposent sur l'analyse de taux (d'incidence ou de mortalité) à l'échelle d'unités géo-administratives **ne peuvent en aucun cas être suffisantes pour affirmer l'existence d'un lien de nature causale entre l'existence d'une source industrielle de pollution par l'amiante et un éventuel excès de cancer**. En pratique, deux étapes sont nécessaires pour atteindre ce but : *(i)* identification d'un excès de cancer dans une zone géographique compatible avec une exposition environnementale dont la source est une installation industrielle ; il est important de souligner qu'une **absence d'excès observé dans une population donnée ne signifie pas qu'un tel excès n'existerait pas dans cette population suivie plus longtemps ou dans une population plus importante soumise à la même exposition** , pour les raisons qui ont été citées ; *(ii)* enquêtes **individuelles** pour s'assurer de l'absence d'exposition d'origine professionnelle ou para-professionnelle chez ces sujets. **Cette étape est absolument nécessaire pour envisager de conclure en termes de causalité**. Or, on l'a vu (voir 2.3.1), ces enquêtes individuelles sont difficiles, et ne sont pas toujours d'une fiabilité satisfaisante.

Diverses études indiquent de façon claire la possibilité d'un risque de cancer, notamment de mésothéliome pleural, associé à une exposition de voisinage à proximité d'une source industrielle d'amiante . Des résultats dans ce sens sont fournis par des études de tous types (cas-témoins, cohorte, géographiques, séries de cas), bien que certaines soient négatives (ce qui est attendu dans certains cas, pour des raisons évidentes de puissance statistique).

Il faut cependant rappeler les difficultés d'interprétation de toutes les études analysées, pour les raisons de nature méthodologique citées plus haut, notamment pour s'assurer de l'absence d'expositions professionnelles ou para-professionnelles chez les cas considérés comme exposés uniquement dans des conditions environnementales (ceci est surtout vrai pour les études purement « géographiques »). Il est intéressant de remarquer que dans toutes les études positives examinées, lorsque le type de fibres d'amiante était précisé, il s'agissait de fibres de type amphibole, ou contenant une part d'amphibole (amosite, trémolite, ou crocidolite).

Enfin, on ne peut que regretter qu'aucune des études concernant les expositions de ce type ne comporte une évaluation des niveaux de concentration de fibres dans l'atmosphère suffisamment établie pour porter un jugement quantitatif de type exposition-effet. La seule exception est une étude en cours (et non publiée) dans la région minière du Québec ; elle fait état de niveaux qui semblent particulièrement élevés dans un contexte environnemental.

EXPOSITIONS DANS LES BATIMENTS CONTENANT DE L'AMIANTE ET DANS L'ENVIRONNEMENT URBAIN

Ces expositions, qui concernent des sujets dont l'activité habituelle ne les amène pas à intervenir personnellement sur des matériaux contenant de l'amiante, sont au cœur des préoccupations actuelles. Leurs effets sur la santé sont extrêmement controversés, **mais les données épidémiologiques « directes » (c'est-à-dire provenant de l'observation de sujets individuellement inclus dans des études de type cas-témoins ou cohorte) permettant de répondre à la question d'un risque éventuel sont presque inexistantes**.

Diverses raisons méthodologiques expliquent l'absence de telles données : *(i)* faible puissance statistique des études qui pourraient être réalisées, sous l'hypothèse d'un effet « faible », alors que l'effet attendu correspond à un événement rare (mésothéliome) ou pluri-factoriel (cancer du poumon) ; *(ii)* difficulté d'évaluation des niveaux d'exposition à l'échelle individuelle, de façon « instantanée » et surtout de façon cumulative ; *(iii)* difficulté d'exclusion des expositions professionnelles et para-professionnelles ; *(iv)* difficultés logistiques pour identifier, réunir et suivre les immenses cohortes qui seraient nécessaires ; *(v)* manque de recul pour l'étude du risque de mésothéliome : en effet, les expositions liées à la fréquentation des bâtiments contenant de l'amiante sont relativement récentes, l'utilisation de l'amiante à usage d'isolant thermique ou acoustique dans les bâtiments ayant commencé de façon importante dans les années 60. Le temps de latence moyen du mésothéliome pleural étant estimé entre 30 et 40 ans, ce n'est que très récemment que l'on pourrait attendre une augmentation détectable de cas attribuables à ce type d'exposition ; de plus, il n'est pas exclu qu'un effet éventuel lié à des expositions de niveau faible de ce type s'accompagne d'un temps de latence encore plus long (bien qu'aucune donnée épidémiologique ne puisse aujourd'hui étayer cette hypothèse, malgré quelques résultats en expérimentation animale : voir 2.2).

Rappelons également les niveaux moyens de concentration en fibres très faibles qui caractérisent ce type d'exposition, qu'il s'agisse d'expositions passives intra-murales ou urbaines (voir 1.6).

Les données disponibles concernant ce type d'exposition sont extrêmement peu nombreuses. Nous en avons considéré trois groupes : études de cas, études concernant le personnel de maintenance, de nettoyage et de rénovation des bâtiments. **Il faut souligner qu'aucune étude épidémiologique concernant l'exposition « urbaine » n'a jamais été publiée, à notre connaissance**.

Dans l'ensemble, leur analyse doit faire considérer **qu'on ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée épidémiologique directe solide permettant de porter un jugement sur les effets sur la santé associés aux expositions environnementales intra-murales et urbaines passives.**

Hormis quelques cas de mésothéliome extrêmement sporadiques qui ont pu être attribués, dans un contexte tout à fait particulier, à une exposition de ce type, aucune indication permettant de juger de l'existence ou de l'inexistence d'un risque de cancer n'est fournie par la littérature épidémiologique ; il en est de même pour ce qui concerne les autres effets sur l'appareil respiratoire.

Alors que les données épidémiologiques actuellement disponibles ne peuvent contribuer à établir une association entre ce type d'exposition et un risque pour la santé, il faut insister de façon très vigoureuse pour affirmer que cet **état de fait ne permet pas d'affirmer qu'un tel risque est exclu**, ni même qu'il ne pourrait être que faible. Pour les raisons méthodologiques rappelées plus haut, aucune étude épidémiologique solide, de taille importante et disposant d'un recul suffisant n'est actuellement disponible. Sans

même rappeler que de telles études n'auraient que très peu de chances d'observer directement un effet sur la santé, s'il est « faible », il faut reconnaître que nous ne **disposons d'aucune donnée épidémiologique fiable** . En raison de la période où l'utilisation de l'amiante dans les bâtiments a été massivement développée et de la longueur du temps de latence des mésothéliomes, il est vraisemblable que très peu (sinon aucun) de mésothéliomes imputables à des expositions passives intra-murales et urbaines, ont pu se produire jusqu'à aujourd'hui, ce qui n'exclut évidemment pas que de tels cas puissent apparaître à l'avenir. Quoiqu'on pense de l'existence et/ou de l'importance d'un effet de ces expositions, aucune donnée épidémiologique ne permet à l'heure actuelle de porter un jugement sur ces points ; il faut affirmer de nouveau qu'un effet véritable, faible ou modéré, n'aurait eu que très peu de chances d'avoir été observé jusqu'à aujourd'hui. On reviendra plus loin (2.3.3) sur cette question, afin d'examiner en quoi l'analyse de données épidémiologiques « indirectes » (provenant de l'étude de l'incidence du mésothéliome à l'échelle de l'ensemble d'une population et non plus de sujets observés individuellement) permet d'apporter d'autres informations.

2.3.3. DONNEES CONCERNANT L'EVOLUTION DE L'INCIDENCE DU MESOTHELIOME (voir chapitre 8 et références associées)

2.3.3.1. DONNEES INTERNATIONALES

L'analyse de l'évolution dans les pays industrialisés de l'incidence du mésothéliome, qui est le meilleur marqueur épidémiologique de l'exposition à l'amiante, permet d'étudier l'impact de celle-ci sur la santé des populations et de tenter de juger de façon « indirecte » du rôle d'une éventuelle composante des expositions environnementales passives de type intra-mural et urbain.

On considère qu'en dehors d'exposition à des sources connues d'amiante, professionnelles ou non, le taux d'incidence de base du mésothéliome est très faible (environ 1 cas par million d'habitants et par an), et de fréquence égale chez les hommes et les femmes.

L'analyse de l'évolution de l'incidence du **mésothéliome chez les hommes des pays industrialisés** montre qu'une **véritable pandémie** est apparue à partir des années 50, la progression étant environ de 5 à 10 % par an depuis cette période. Cette pandémie, et la dynamique de celle-ci, est en liaison étroite avec l'introduction et le développement de l'usage massif de l'amiante dans les pays industrialisés, qui a commencé à partir de la fin de la Première Guerre Mondiale dans la plupart des pays. Du fait de la longueur du temps de latence de ces tumeurs, un décalage de 30 à 40 ans entre l'introduction de l'usage de l'amiante à des fins industrielles et le début de la progression de l'épidémie de mésothéliomes s'observe dans tous les pays. On note quelques différences dans la dynamique de l'épidémie selon les pays, en relation avec la période du début de l'introduction de l'amiante, ainsi qu'avec la nature des fibres utilisées (l'Australie et l'Afrique du Sud, qui ont utilisé préférentiellement la crocidolite, ont atteint dans la période récente, les taux d'incidence les plus élevés des pays industrialisés, allant de 40 à presque 70 fois le taux attendu en l'absence d'exposition à l'amiante).

En raison de l'origine professionnelle des expositions à l'amiante, on commence à observer, dans quelques pays qui ont mis précocement en œuvre des mesures strictes de protection des travailleurs, une stagnation de l'évolution de l'incidence du mésothéliome.Le poids écrasant des expositions professionnelles dans l'étiologie de la quasi-totalité des cas de mésothéliome parmi les hommes des pays industrialisés **rend impossible d'identifier, à ce jour, parmi ceux-ci, une éventuelle composante environnementale intra-murale ou urbaine** .

L'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez **les femmes des pays industrialisés** montre que celle-ci est, dans l'ensemble, remarquablement parallèle à l'évolution de l'épidémie chez les hommes, suggérant très fortement que **l'étiologie du mésothéliome féminin est très majoritairement à mettre au compte des expositions professionnelles et para-professionnelles** qui leur sont étroitement associées. Cependant, la proportion des femmes subissant des expositions professionnelles à l'amiante étant bien moindre, dans les pays industrialisés, que celle des hommes, les taux d'incidence de mésothéliome sont partout nettement inférieurs, et le ratio hommes/femmes s'est beaucoup élevé depuis les années 50 (alors même qu'on sait qu'il n'existe pas de différence de susceptibilité au mésothéliome entre les sexes, ni en l'absence d'exposition à l'amiante, ni en fonction du niveau d'exposition à l'amiante : dans des circonstances sans exposition, ou en présence d'expositions purement environnementales, le ratio hommes/femmes est toujours proche de 1 : voir 2.3.2). **A ce jour, le poids, à l'évidence déterminant, des expositions d'origine professionnelle et para-professionnelle dans la dynamique de l'épidémie de mésothéliomes féminins rend impossible, à l'instar de ce qui concerne les hommes, l'identification d'une éventuelle composante environnementale d'origine intra-murale et urbaine** . Le fait que dans certains pays (Amérique du Nord, Norvège), on n'observe pas d'augmentation de l'incidence du mésothéliome féminin depuis le début des années 70 (à l'opposé des pays européens), n'apporte pas non plus d'argument en faveur du rôle d'une telle composante.

L'analyse de l'évolution récente de l'incidence du **mésothéliome précoce** (survenant avant l'âge de 45 ans) pourrait théoriquement permettre d'observer un effet des expositions environnementales passives d'origine intra-murale ou urbaine à l'amiante. En effet, les expositions de ce type pouvant commencer dès l'enfance, et en l'absence d'autre facteur étiologique connu, une augmentation de l'incidence du mésothéliome précoce serait un argument convaincant. L'analyse des données disponibles ne permet de mettre en évidence une telle augmentation dans aucun pays, excepté l'Australie pour les toutes dernières années ; cependant les données australiennes sont fragiles et d'interprétation complexe pour diverses raisons, et leur caractère isolé interdit de tirer une conclusion fiable. **On peut donc considérer, du moins pour le moment, que dans l'ensemble, l'évolution de l'incidence du mésothéliome précoce n'apporte pas d'argument, ni en faveur ni en défaveur, d'un effet des expositions environnementales intra-murales ou urbaines passives** .

Au total, l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans les pays industrialisés confirme le rôle majeur des expositions d'origine professionnelle et para-professionnelle à l'amiante, chez les hommes comme chez les femmes. Il faut cependant **affirmer avec vigueur qu'elle ne permet en aucune façon d'exclure le rôle des expositions environnementales intra-murales et urbaines passives, chez les femmes comme chez les hommes**. En effet, diverses considérations méthodologiques doivent être prises en compte, qui toutes, peuvent expliquer qu'un tel rôle, s'il existe, n'a qu'une très faible probabilité d'être détecté à partir des données étudiées : *(i)* « dilution » des cas potentiellement occasionnés par les expositions environnementales parmi les cas d'origine professionnelle, chez les hommes comme chez les femmes ; *(ii)* « dilution » des cas potentiellement occasionnés par les expositions environnementales au sein de vastes populations non exposées, ce qui diminuerait le risque apparent, rendant sa mise en évidence très improbable ; *(iii)* trop faible recul temporel pour observer, avec les données disponibles, l'apparition de cas dus aux expositions environnementales : un délai de 30 à 40 ans est en effet nécessaire, éventuellement plus important, si l'exposition à des niveaux faibles entraîne l'allongement du temps de latence du mésothéliome (ce dernier point est actuellement purement hypothétique, aucune donnée

épidémiologique ne permettant d'en juger) ; *(iv)* absence totale de données fiables permettant de juger d'un éventuel accroissement de la fréquence des mésothéliomes sans exposition connue à l'amiante ; *(v)* difficultés inhérentes à toute analyse « écologique » de données d'incidence pour juger de l'imputabilité des cas observés aux diverses sources d'exposition potentielles.

A ces considérations, qui concernent spécifiquement l'analyse de l'évolution des taux d'incidence, il faut ajouter l'inaccessibilité d'un effet « faible » à l'observation directe par les méthodes épidémiologiques usuelles (études de cohorte ou de type cas-témoins). Au total, **seule la mise en place d'une surveillance prospective à très large échelle de l'incidence du mésothéliome, couplée à une recherche systématique et approfondie des circonstances d'exposition à l'amiante, particulièrement pour les cas précoces (avant l'âge de 45 ans), serait susceptible de pouvoir juger d'un rôle éventuel des expositions passives d'origine environnementale, intra-murale et urbaine.**

Un point particulièrement important à considérer est l'apport de l'analyse de l'évolution des données d'incidence du mésothéliome pour la compréhension d'un rôle éventuel des expositions à l'amiante à des niveaux faibles, correspondant aux expositions environnementales intra-murales et urbaines passives. Comme on vient de le voir, cette approche (pas plus que l'observation épidémiologique « directe »), ne permet, à partir des données actuellement disponibles, de tirer aucune conclusion quant à l'existence ou à l'inexistence d'un risque de mésothéliome associé à de telles expositions. Elle ne permet évidemment pas, a fortiori, de tenter la moindre quantification ou d'évaluer une quelconque relation niveau d'exposition-effet. **On peut donc affirmer avec fermeté qu'aucun argument reposant sur l'analyse des données épidémiologiques existantes, directes ou indirectes, ne permet de considérer que l'extrapolation linéaire sans seuil à partir des données correspondant à des niveaux plus élevés d'exposition à l'amiante** (qui a été adoptée dans ce rapport pour quantifier les risques associés à des expositions de niveau faible : voir 2.3.6), **n'est pas le modèle le plus plausible, quoiqu' incertain. Aucune des données examinées ne permet de proposer un modèle alternatif qui aurait une quelconque crédibilité.**

2.3.3.2. LA SITUATION FRANÇAISE

Dans l'ensemble, la situation française est comparable à celle des autres pays industrialisés, avec certaines particularités.

Si on ne dispose d'aucune donnée fiable concernant l'incidence du mésothéliome du péritoine et la mortalité qui lui est associée, il n'en est plus de même pour le mésothéliome de la plèvre, ainsi que pour le cancer du poumon. A partir des données de mortalité de la période 1968-1992, et des estimations concernant les relations entre nombre de décès codés « tumeurs primitives de la plèvre » (code CIM 163) et incidence du mésothéliome, on a pu estimer l'incidence du mésothéliome en France et son évolution depuis environ 25 ans.

Deux études indépendantes récentes, réalisées dans des zones géographiques ne se recouvrant pas, et utilisant des méthodes très différentes, ont estimé à respectivement 531 (437 hommes et 94 femmes) et 600 (480 hommes et 120 femmes), le nombre de mésothéliomes primitifs de la plèvre incidents en 1992. Cette remarquable similitude, malgré les profondes différences méthodologiques, confère une validité certaine aux estimations proposées. En prenant une valeur intermédiaire entre les résultats des deux études, **on peut estimer à environ 560 le nombre de mésothéliomes survenus en France en 1992. Il faut souligner que, du fait qu'une fraction des mésothéliomes**

(notamment chez les sujets âgés) échappe à tout diagnostic médical, cette valeur est sous-estimée.

Pendant la période 1968-1992, l'augmentation de l'incidence du mésothéliome a été constante et stable, chez les hommes comme chez les femmes, mais avec une vitesse d'accroissement supérieure pour les hommes : le pourcentage annuel moyen d'accroissement est de 3.8 % pour l'ensemble de la population (4.3 % chez les hommes et 2.8 % chez les femmes) ; le ratio hommes/femmes est passé de 1.64 en 1968 à 2.31 en 1992, indiquant une composante étiologique majoritairement professionnelle. Sur une période plus courte (1979-1990), les données d'incidence en provenance des Registres du Cancer du Réseau FRANCIM montrent, pour les hommes, une accélération, l' augmentation moyenne de l'incidence étant de 25 % tous les trois ans, le facteur d'augmentation par rapport à la période 1979-81 étant de 1.7 en 1982-84 et de 2.2 en 1988-90.

Il est difficile de comparer avec précision les taux d'incidence du mésothéliome en France avec ceux d'autres pays, car les données disponibles ne concernent pas les mêmes années ; or, la dynamique de l'épidémie est extrêmement rapide et sensiblement différente selon les pays, comme on l'a vu**. On peut cependant considérer que l'incidence est actuellement en France relativement faible par rapport à celle de la plupart des autres pays industrialisés** : elle était estimée en moyenne, pour la période 1991-93, à environ 16 par million chez les hommes (données non disponibles pour les femmes). Ceci est à mettre au compte d'une généralisation plus tardive de l'utilisation industrielle de l'amiante dans notre pays ; cependant, l'incidence continue d'y progresser de façon constante, contrairement à ce qu'on observe dans certains pays où est déjà visible un ralentissement, voire une stagnation de l'augmentation de l'incidence du mésothéliome, du fait de mesures de protection des travailleurs, qui n'ont été prises en France que plus tardivement.

En tenant compte de l'estimation de l'incidence du mésothéliome et de son évolution récente, et de la fraction des cancers du poumon qui est attribuable aux expositions professionnelles à l'amiante (donnée non disponible pour la France, mais qui a été estimé à 5.7 % pour la période actuelle en Grande-Bretagne et qu'on a utilisé ici), **on a estimé, pour l'année 1996 et pour la France, le nombre de décès attribuables à une exposition à l'amiante à environ 1 950 (750 par mésothéliome et 1 200 par cancer du poumon), dont l'immense majorité, sinon la totalité, s'explique indiscutablement par des circonstances d'exposition d'origine professionnelle ou para-professionnelle**. Il faut souligner que cette estimation est une **borne inférieure** du véritable nombre de décès attribuables à l'amiante, une fraction non évaluable des mésothéliomes (ainsi que des cancers du poumon) échappant à tout diagnostic médical.

La France a utilisé plus tardivement et moins d'amiante que d'autres pays, et sans doute proportionnellement moins de fibres de type amphibole. Du fait de ces différences, il n'est pas possible de transposer simplement à la France les résultats des projections concernant les mésothéliomes, faites récemment pour la Grande-Bretagne. Les projections britanniques prévoient une augmentation de la mortalité annuelle par mésothéliome, culminant entre 2700 et 3 300 décès, selon les hypothèses retenues, en 2020, ce nombre décroissant ensuite (sous réserve de l'effet de nouvelles expositions dans les périodes à venir). Cependant, le modèle retenu s'appuie sur l'observation d'un pic de risque pour la génération née dans le milieu des années 40, et un début de diminution de ce risque pour les générations suivantes. Ce n'est pas le cas pour les données françaises, qui montrent (vraisemblablement du fait du décalage dans le temps de la généralisation de l'utilisation industrielle de l'amiante en France par rapport à la Grande-Bretagne), que le risque par génération est toujours dans une phase ascendante.

Cette différence dans la dynamique de l'épidémie entre les deux pays (ainsi que d'importantes différences concernant la quantité et la nature des fibres utilisées), ne permet pas d'appliquer directement les projections britanniques à la France, et rend complexes les tentatives de projection de l'évolution de la mortalité par mésothéliome dans notre pays.

2.3.4. QUANTIFICATION DES RISQUES DE CANCER DU POUMON ET MESOTHELIOME ASSOCIES AUX EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES A L'AMIANTE (voir chapitre 9)

2.3.4.1. RISQUE DE CANCER DU POUMON ASSOCIE AUX EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Les observations épidémiologiques recueillies sur 47 cohortes exposées professionnellement à l'amiante établissent clairement que les expositions professionnelles à toutes les variétés de fibres d'amiante sont associées de façon causale à un accroissement du risque de cancer du poumon. Cet accroissement est d'autant plus marqué que les expositions cumulées sont importantes (exposition à des niveaux élevés et/ou pendant de longues périodes de temps).

Le modèle qui apparaît le plus approprié pour décrire les risques de mortalité par cancer du poumon attribuables aux expositions à l'amiante dans les populations soumises à des expositions professionnelles continues aux fibres d'amiante (40 h par semaine et 48 semaines par an, soit 1 920 h par an) est un modèle :

- linéaire en fonction de l'exposition **cumulée** et sans seuil par rapport à celle-ci,
- identique pour les fibres de différentes provenances géologiques,
- multiplicatif par rapport à la mortalité par cancer du poumon dans la population considérée,
- impliquant que l'accroissement de risque acquis par un individu l'est jusqu'à la fin de sa vie,
- présentant un coefficient d'accroissement du risque relatif de mortalité par cancer du poumon pour une exposition à 1 f/ml x année supplémentaire égal à + 1,0 %.

Ce modèle décrit de façon satisfaisante les risques de décès par cancer du poumon observés dans la quinzaine de cohortes exposées professionnellement à l'amiante, où les expositions cumulées ont pu être quantifiées avec une validité suffisante. Les niveaux d'exposition rencontrés dans ces cohortes vont de 1 f/ml à plus de 200 f/ml et les expositions cumulées de 0 à 400 f/ml x années.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES RELATIVES A L'IMPUTATION CAUSALE D'UN CAS DE CANCER DU POUMON A UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE A L'AMIANTE

L'imputation d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à **l'amiante ne peut reposer sur des certitudes,** car cette pathologie a une étiologie multifactorielle, et qu'il n'existe pas de critère clinique ou anatomo-pathologique permettant d'isoler de façon certaine les cas de cancer du poumon dus aux expositions professionnelles à l'amiante.

Les éléments déterminants dans l'évaluation de la **plausibilité** d'une relation causale entre une exposition professionnelle à l'amiante et un cancer du poumon, **sont l'existence même d'une telle exposition, sa durée et son niveau vraisemblables**.

Imputation causale et signes de fibrose

Si **l'existence** d'un signe de fibrose pulmonaire est un élément qui accroît la plausibilité d'une **exposition** plus importante à l'amiante chez un sujet ayant été exposé professionnellement, **l'absence** d'un tel signe ne peut pas être considérée comme un élément qui réduit sensiblement la plausibilité d'une association causale : *(i)* les évidences épidémiologiques disponibles montrent que l'association entre l'exposition à l'amiante et le risque de cancer du poumon reste observée et quantitativement significative chez les sujets sans signe radiologique de fibrose ; *(ii)* on ne dispose pas de données établies concernant l'évaluation de la sensibilité de la présence d'une fibrose comme indicateur d'une exposition professionnelle à l'amiante (c'est-à-dire la probabilité que la fibrose soit présente quand on a été exposé).

Imputation causale et consommation de tabac

L'exposition à l'amiante et la consommation de tabac ont un **effet conjoint multiplicatif** sur la valeur du risque relatif de cancer du poumon. A titre d'exemple, si une exposition à l'amiante multiplie par 1,5 le risque de cancer du poumon et si une consommation de tabac multiplie par 5 du risque de cancer du poumon, une population présentant à la fois cette exposition à l'amiante et cette consommation de tabac a un risque de cancer du poumon multiplié par 1,5 x 5 = 7,5 par rapport à la même population qui ne fumerait pas et ne serait pas exposée à l'amiante. Par conséquent :

- **le nombre (nombre « absolu ») de cas de cancers du poumon attribuables à une même exposition à l'amiante est plus important dans une population de fumeurs que dans une population de non fumeurs**. Dans l'exemple choisi, si on considère une population hypothétique où l'on attendrait 10 cas de cancer du poumon en l'absence d'exposition à l'amiante et de consommation de tabac, l'exposition à l'amiante est responsable de la survenue de 15 - 10 = 5 cas supplémentaires de cancers du poumon si la population ne fume pas, elle est responsable de 75 - 50 = 25 cas supplémentaires si la population fume.

- **le pourcentage (nombre « relatif ») de cas de cancer du poumon attribuables à une même exposition à l'amiante est indépendant de la consommation de tabac** : cette augmentation a la même valeur chez les non fumeurs et chez les fumeurs. Dans l'exemple choisi, 5 cas sur 15 = 33 % sont attribuables à l'exposition à l'amiante chez les non-fumeurs et 25 cas sur 75 = 33 % sont attribuables à l'exposition à l'amiante chez les fumeurs. Si on considère une personne de cette population atteinte de cancer du poumon, la plausibilité d'une relation de causalité avec l'exposition à l'amiante est donc de 33 % tant chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. D'une façon tout à fait générale, **la plausibilité d'une association causale avec une exposition professionnelle à l'amiante chez un sujet présentant un cancer du poumon est totalement indépendante de la consommation de tabac de la personne considérée, et dépend uniquement de la plausibilité des antécédents d'exposition à l'amiante, de leurs intensités et de leurs durées**.

2.3.4.2. RISQUE DE MESOTHELIOME ASSOCIE AUX EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Les observations épidémiologiques recueillies sur 47 cohortes exposées professionnellement à l'amiante établissent clairement que les expositions professionnelles à **toutes les variétés de fibres d'amiante sont associées causalement à un accroissement du risque de mésothéliome**. Cet accroissement est d'autant plus marqué que les expositions sont élevées, longues et anciennes. **Il est également plus marqué dans le cas d'expositions partiellement ou totalement aux amphiboles** .

Le modèle qui apparaît le plus approprié pour quantifier l'excès de mortalité par mésothéliome attribuable aux expositions à l'amiante dans les populations soumises à des expositions professionnelles continues (40 h/sem x 48 sem/an = 1920 h/an) aux fibres d'amiante n'a pu être établi que sur 3 cohortes exposées professionnellement. Il s'agit d'un modèle :

- linéaire en fonction du niveau des expositions (f/ml),

- cubique en fonction du temps (en années), réduit d'un décalage temporel de 10 ans,

- dans lequel l'excès de risque acquis par un individu l'est jusqu'à la fin de sa vie,

- présentant un coefficient multiplicatif K_m prenant les valeurs :

- $1{,}0 \times 10^{-8}$, pour les expositions « exclusivement ou principalement » aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile »,

- $1{,}5 \times 10^{-8}$, pour les expositions mixtes,

- $3{,}0 \times 10^{-8}$, pour les expositions à l'amosite exclusivement.

Ce modèle décrit de façon satisfaisante les excès de risque de mésothéliome observés dans ces 3 cohortes en fonction du niveau et de la latence des expositions. Dans ces cohortes les niveaux moyens d'exposition à l'amiante varient de 15 à 35 f/ml et les expositions cumulées de 50 à 500 f/ml x années.

2.3.5. LES RISQUES DE MESOTHELIOME ET DE CANCER DU POUMON ASSOCIES A L'EXPOSITION AUX FIBRES D'APPELLATION COMMERCIALE « CHRYSOTILE » ET « L'HYPOTHESE AMPHIBOLE »

Aujourd'hui, les arguments sur lesquels s'appuie ce qu'on appelle couramment « l'hypothèse amphibole », selon laquelle le chrysotile ne serait pas cancérigène, et que les risques observés dans des populations exposées au chrysotile seraient en fait attribuables à une contamination de celui-ci par des fibres d'amphibole, **sont clairement infirmés par les nombreuses observations épidémiologiques** rassemblées sur les risques de cancer du poumon et de mésothéliome associés aux expositions aux fibres d'amiante : *(i)* ***les études de la charge pulmonaire en fibres ne sont d'aucun secours pour comparer les risques de mésothéliome*** associés aux divers types d'exposition environnementale à l'amiante (les fibres de chrysotile sont éliminées beaucoup plus rapidement du poumon que les fibres d'amphiboles, les concentrations de ces deux types de fibres dans les échantillons pulmonaires sont fortement corrélées et les fibres de chrysotile peuvent migrer vers des localisations pleurales) ; *(ii)* l'accroissement de la mortalité par **cancer du poumon dû à l'exposition aux fibres d'amiante est aussi élevé dans les populations exposées au chrysotile que dans celles qui présentent des expositions mixtes ou aux seules amphiboles**. La caractéristique des fibres qui semble influencer leur cancérogénicité pulmonaire est leur **morphologie** (elle même liée aux procédés industriels de production ou de traitement

de l'amiante), et non pas à la provenance géologique des fibres. Les fibres longues et fines que l'on rencontre dans la production d'amiante textile sont ainsi les plus cancérogènes pour le poumon, qu'il s'agisse de fibres provenant du traitement de minerais de chrysotile ou d'amphiboles ; *(iii)* les populations exposées professionnellement **aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » présentent un excès indiscutable de mortalité par mésothéliome**, et rien ne permet d'affirmer que cet excès ne serait dû qu'à la présence d'une contamination des minerais de chrysotile par une fraction limitée de fibres de trémolite.

Il semble par ailleurs également indiscutable que les risques de mésothéliome sont plus élevés pour des expositions aux amphiboles ou aux mélanges d'amphiboles et de chrysotile, que pour des expositions au chrysotile commercial seulement. L'ensemble de tous les types de fibres présentent une cancérogénicité indiscutable, qu'on les considère individuellement ou en mélange.

2.3.6. ESTIMATION DES RISQUES DE CANCER DU POUMON ET DE MESOTHELIOME AUX FAIBLES NIVEAUX D'EXPOSITION (≤ 1 f/ml)

Il n'existe pas de méthode permettant de quantifier **directement et de façon certaine** les risques de cancer du poumon et de mésothéliome dans les populations humaines exposées à 1 f/ml d'amiante ou moins :

- **les observations épidémiologiques** intègrent la variabilité des individus composant les populations et la composante purement stochastique du risque de cancer ; elles ne permettent cependant pas de mettre en évidence de façon fiable des excès de risque de cancer, qui, s'ils concernent un faible nombre de cas selon des critères statistiques, peuvent cependant être considérés comme « **élevés » (1 cas supplémentaire vie entière pour 1 000 personnes).**

- **les observations expérimentales** ne permettent pas d'élaborer des estimations quantitatives intégrant : les différences inter-espèces, les différences entre expositions expérimentales et en population, l'extrême variabilité (constitutionnelle et environnementale) des individus qui composent les populations humaines ; elles ne fournissent pas non plus d'argument décisif permettant d'affirmer, en toute sécurité, qu'il existerait un seuil d'exposition en dessous duquel les risques seraient certainement nuls, ni de méthode permettant de situer la valeur d'un tel seuil. Pour l'étude des faibles niveaux d'exposition, les études expérimentales sont limitées (comme les observations épidémiologiques) par le nombre d'animaux qui peuvent raisonnablement être utilisés, et ne peuvent permettre d'observer de façon statistiquement fiable des excès de risque correspondant à ces niveaux.

Dans ces conditions, la seule approche qui puisse être proposée pour quantifier les risques de cancer liés aux expositions à l'amiante aux faibles niveaux d'exposition est de réaliser une **extrapolation aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml des modèles rendant bien compte des risques observés dans les populations exposées à des niveaux supérieurs à 1 f/ml**.

Cette extrapolation ne crée pas une information scientifiquement certaine, elle représente une aide à la réflexion en matière de maîtrise des risques :

- en extrapolant le risque nul existant, par définition, à la dose zéro à des doses plus fortes, on pourrait postuler l'existence d'un seuil d'innocuité : l'existence d'un tel seuil est indémontrable ; cette hypothèse est donc imprudente,

- en refusant d'admettre que les risques diminuent avec le niveau des expositions, on pourrait postuler que la moindre des expositions est associée à un risque intolérable et en conclure que seule l'interdiction de l'utilisation de l'amiante est envisageable : **il s'agit d'une proposition de gestion des risques et non de quantification de ceux-ci**,

- on peut, enfin, postuler que les risques sont certainement décroissants avec le niveau des expositions, et extrapoler aux expositions ≤ 1 f/ml la forme de dépendance du risque sur le niveau des expositions observée aux expositions ≥ 1 f/ml.

C'est cette dernière méthode d'estimation qui a été adoptée pour les agents cancérogènes dont l'utilisation est largement répandue (benzène, radiations ionisantes, amiante) pour lesquels on n'a pas retenu la règle de l'interdiction (comme on l'a fait pour de nombreux cancérogènes, comme la β naphtylamine, par exemple). **Cette méthode est l'estimation incertaine la plus plausible dans l'état actuel des connaissances,** c'est donc celle que nous avons adoptée dans le cadre du présent rapport.

L'utilisation de cette extrapolation pourra, dans l'avenir, être remise en cause :

- si des connaissances expérimentales permettent d'objectiver solidement l'existence d'un seuil d'innocuité et de situer la valeur de ce seuil,

- si des connaissances épidémiologiques révèlent que dans certaines conditions, des expositions à l'amiante inférieures à 1 f/ml sont associées de façon « consistante » à des risques de cancer du poumon ou de mésothéliome plus importants que ne le laissait penser l'extrapolation des « fortes » aux « faibles » expositions.

RISQUES ESTIMES AUX NIVEAUX DE REFERENCE ACTUELS DE LA REGLEMENTATION FRANÇAISE

Les estimations de risque qui sont présentées dans les Tableaux 3, 4 et 5 ont été calculées **pour 10 000 personnes exposées.** Elles indiquent les **nombres supplémentaires de cas** de cancer du poumon (p) ou de mésothéliome (m) attribuables à une exposition continue (40h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) à l'amiante du début des expositions jusqu'à l'âge de 80 ans, en fonction des âges auxquels ont commencées et se sont terminées les expositions, et en fonction du niveau de celles-ci (0,1 f/ml ou 0,025 f/ml).

Il existe des incertitudes majeures, du fait du manque de données adéquates, sur les effectifs de la population qui sont exposés à différentes concentrations de fibres d'amiante, sur le nombre d'heures par an pendant lesquelles ont lieu ces exposition, sur l'ancienneté et sur la durée de ces expositions. Il est donc impossible à ce jour de traduire ces estimations pour 10 000 personnes exposées en nombres de cas attribuables au niveau national. Pour pouvoir élaborer de telles estimations il faudrait pouvoir déterminer, grâce à des données adéquates, la répartition statistique de la population française dans les différentes catégories d'exposition à l'amiante qui sont *a priori* envisageables, et qui sont caractérisées par le niveau des expositions, leur ancienneté et leur durée (nombre d'heures annuelles et nombre d'années d'exposition). En utilisant les coefficients de proportionnalité appropriés, on pourra alors utiliser les estimations fournies par les Tableaux 3, 4 et 5 pour élaborer une estimation du nombre de cas de cancer du poumon et de mésothéliomes dus aux expositions à l'amiante en France. **La même démarche générale peut être adoptée pour toute autre population d'intérêt.**

Concernant les expositions professionnelles continues (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) **au niveau 0,1 f/ml, entre 20 ans et 65 ans**, on constate (Tableau 3) que les estimations de risque varient sensiblement avec la durée et l'ancienneté des expositions :

- pour une exposition durant 1 an commencée à l'âge de 40 ans, le risque supplémentaire « vie entière » estimé est égal à + 0,7 cas (cancer du poumon + mésothéliome) pour 10 000 hommes exposés et à + 0,3 cas pour 10 000 femmes exposées,

- pour une exposition de l'âge de 20 ans à l'âge 65 ans, il est égal à + 31,5 cas de cancer du poumon ou de mésothéliome pour 10 000 hommes exposés **(+ 3,2‰)** et est égal à + 15,8 cas pour 10 000 femmes exposées **(+ 1,6 ‰).**

Concernant les expositions environnementales continues passives de type intra-mural (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) **au niveau 0,025 f/ml, entre la naissance et 65 ans**, on constate également (Tableau 4) que les estimations de risque varient sensiblement avec la durée et l'ancienneté des expositions :

- pour une exposition de l'âge de 10 ans à l'âge de 15 ans, le risque supplémentaire « vie entière » estimé est égal à + 2,3 cas (cancers du poumon + mésothéliome) pour 10 000 sujets exposés de sexe masculin et à + 2,9 cas pour 10 000 sujets exposées de sexe féminin,

- pour une exposition de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans, il est égal à + 15 cas pour 10 000 hommes exposés **(+ 1,5 ‰),** et à + 10,4 cas pour 10 000 femmes exposées **(+ 1,0 ‰)**

On peut estimer (Tableau 5) que les risques supplémentaires de cancer du poumon et de mésothéliome « vie entière » (jusqu'à l'âge de 80 ans) correspondant à **des expositions continues (40 h/sem. x 48 sem./an = 1 920 h/an) aux fibres d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile »** sont de l'ordre :

- de la dizaine de pour-cent pour les expositions historiques élevées (10 f/ml)

- du pour-cent pour les expositions qui sont à la limite qui sépare les « fortes » et les « faibles » doses (1 f/ml)

- du pour-mille pour des expositions aux niveaux de référence de la réglementation française actuelle, s'ils étaient rencontrées de façon continue pendant toute la vie professionnelle (20 à 65 ans), ou pendant toute la vie professionelle et la vie scolaire,de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans.

Ces risques sont élevés. Il est bien clair que la fixation de valeurs limite réglementaires (0,1 f/ml pour les expositions professionnelles et 0,025 f/ml pour les expositions intra-murales) garantit qu'une fraction importante des personnes potentiellement exposées le sont en fait à des **niveaux nettement inférieurs** à ces valeurs de référence **et pendant des périodes de temps limitées** (tant du point de vue du nombre d'années d'exposition que de celui du nombre annuel d'heures d'exposition). Il n'en est pas moins certain que nombre de personnes le sont aussi **à des niveaux plus élevés**, pendant de **longues périodes de temps**.

Tableau 3 (Hommes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à

une exposition à l'amiante pour 10 000 hommes exposés professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,1 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 0,5	p : 2,6	p : 5,2	p : 10,4	p : 15,4	p : 19,8	p : 21,5
	m : 0,8	m : 3,6	m : 6,1	m : 8,8	m : 9,8	m : 9,9	m : 10,0
30 ans	p : 0,5	p : 2,6	p : 5,2	p : 10,2	p : 14,6		p : 16,3
	m : 0,4	m : 1,7	m : 2,7	m : 3,7	m : 3,8		m : 3,9
40 ans	p : 0,5	p : 2,6	p : 5,0	p : 9,4			p : 11,1
	m : 0,2	m : 0,6	m : 0,9	m : 1,1			m : 1,1
50 ans	p : 0,5	p : 2,3	p : 4,4				p : 6,1
	m : (e)	m : 0,1	m : 0,2				m : 0,2
60 ans	p : 0,4	p : 1,7					p : 1,7
	m : (e)	m : (e)					m : (e)

Remarques :

***a**. Les estimations qui apparaissent dans ce Tableau doivent être considérées comme des ordres de grandeur : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; $b = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.*

***b**. Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 hommes placés dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,1 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.*

***c**. Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :*

 # disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,

 # utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

***d**. Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 hommes âgés de 20 ans est de 522 pour le cancer du poumon et de 0,5 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.*

***e**. Estimations < 0,1*

***f**. Les estimations de risques qui apparaissent dans ce tableau ont été calculées à partir d'observations réalisées dans des cohortes où les expositions ont été mesurées en*

microscopie optique à contraste de phase (fibres L > 5mm, L/d > 3 :1) ou réexprimées selon cette méthode.

Tableau 3 (Femmes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 personnes exposées professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,1 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 0,1	p : 0,4	p : 0,7	p : 1,4	p : 2,0	p : 2,6	p : 2,9
	m : 1,0	m : 4,5	m : 7,8	m : 11,3	m : 12,6	m : 12,9	m : 12,9
30 ans	p : 0,1	p : 0,3	p : 0,7	p : 1,3	p : 1,9		p : 2,2
	m : 0,5	m : 2,2	m : 3,6	m : 1,9	m : 5,1		m : 5,2
40 ans	p : 0,1	p : 0,3	p : 0,7	p : 1,2			p : 1,5
	m : 0,2	m : 0,8	m : 1,3	m : 1,6			m : 1,6
50 ans	p : (e)	p : 0,3	p : 0,6				p : 0,8
	m : (e)	m : 0,2	m : 0,3				m : 0,3
60 ans	p : (e)	p : 0,2					p : 0,2
	m : (e)	m : (e)					m : (e)

Remarques :

***a**. Les estimations qui apparaissent dans ce Tableau doivent être considérées comme des ordres de grandeur : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; $b = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.*

***b**. Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 femmes placées dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,1 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.*

***c**. Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :*

 # disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,

 # utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

***d**. Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 femmes âgées de 20 ans est de 69 pour le cancer du poumon et de 0,6 à 1,1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.*

***e**. Estimations < 0,1*

***f**. Les estimations de risques qui apparaissent dans ce tableau ont été calculées à partir d'observations réalisées dans des cohortes où les expositions ont été mesurées en microscopie optique à contraste de phase (fibres L > 5mm, L/d > 3 :1) ou réexprimées selon cette méthode.*

Tableau 4 (Hommes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiant pour 10 000 personnes exposées de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,025 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 0 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition					Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	50 ans	
Naissance	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,3	p : 2,6	p : 6,4	p : 7,9
	m : 0,6	m : 2,8	m : 4,9	m : 7,8	m : 10,2	m : 10,2
5 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,3	p : 2,6	p : 6,3	p : 7,7
	m : 0,5	m : 2,2	m : 3,8	m : 5,9	m : 7,5	m : 7,5
10 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,3	p : 2,6	p : 6,2	p : 6,6
	m : 0,4	m : 1,7	m : 2,9	m : 4,4	m : 5,3	m : 5,3
15 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,3	p : 2,6	p : 5,9	p : 5,9
	m : 0,3	m : 1,2	m : 2,1	p : 3,1	m : 3,7	m : 3,7
20 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,2	p : 2,6	-	p : 5,3
	m : 0,2	m : 0,9	m : 1,5	m : 2,2	-	m : 2,5
40 ans	p : 0,1	p : 0,6	p : 1,2	p : 2,3	-	p : 2,7
	m : (e)	m : 0,2	m : 0,2	m : 0,3	-	m : 0,3
60 ans	p : 0,1	p : 0,4	-	-	-	p : 0,4
	m : (e)	m : (e)	-	-	-	m : (e)

Remarques :

***a**. Les estimations qui apparaissent dans ce Tableau doivent être considérées comme des ordres de grandeur : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; $b = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.*

***b**. Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 hommes placés dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,025 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.*

***c**. Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :*

 # disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,

 # utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

***d**. Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 hommes est de 513 pour le cancer du poumon et de 0,5 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.*

***e**. Estimations < 0,1*

***f**. Les estimations de risques qui apparaissent dans ce tableau ont été calculées à partir d'observations réalisées dans des cohortes où les expositions ont été mesurées en microscopie optique à contraste de phase (fibres L > 5mm, L/d > 3 :1) ou réexprimées selon cette méthode.*

Tableau 4 (Femmes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 personnes exposées de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,025 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 0 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition					Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	50 ans	
Naissance	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	p : 0,8	p : 1,1
	m : 0,7	m : 3,3	m : 6,0	m : 9,5	m : 12,5	m : 12,7
5 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	p : 0,8	p : 1,0
	m : 0,6	m : 2,6	m : 4,7	m : 7,3	m : 9,4	m : 9,4
10 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	p : 0,8	p : 0,9
	m : 0,5	m : 2,0	m : 3,6	m : 5,5	m : 6,8	m : 6,8
15 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	p : 0,8	p : 0,8
	m : 0,3	m : 1,5	m : 2,7	m : 4,0	m : 4,7	m : 4,7
20 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	-	p : 0,7
	m : 0,3	m : 1,1	m : 1,9	m : 2,8	-	m : 3,2
40 ans	p : (e)	p : 0,1	p : 0,2	p : 0,3	-	p : 0,4
	m : 0,1	m : 0,2	m : 0,3	m : 0,4	-	m : 0,4
60 ans	p : (e)	p : 0,1	-	-	-	p : 0,1
	m : (e)	m : (e)	-	-	-	m : (e)

Remarques :

***a**. Les estimations qui apparaissent dans ce Tableau doivent être considérées comme des ordres de grandeur : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; $b = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.*

***b**. Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 femmes placées dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci*

sont définies par le niveau (ici 0,025 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

***c**. Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :*

 # disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,

 # utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

***d**. Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 femmes est de 68 pour le cancer du poumon et de 0,6 à 1,1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.*

***e**. Estimations < 0,1*

***f**. Les estimations de risques qui apparaissent dans ce tableau ont été calculées à partir d'observations réalisées dans des cohortes où les expositions ont été mesurées en microscopie optique à contraste de phase (fibres L > 5mm, L/d > 3 :1) ou réexprimées selon cette méthode.*

Tableau 5. Estimations des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon et mésothéliome jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition « continue » à l'amiante (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) en fonction du niveau des expositions (f/ml).

Niveau des expositions (f/ml)	Exposition de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans		Exposition de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans	
	Hommes	**Femmes**	**Hommes**	**Femmes**
1	+ 3,1 / 100	+ 1,6 / 100	+ 6,0 / 100	+ 4,1 / 100
0,1	+ **3,1 / 1 000**	**+ 1,6 / 1 000**	+ 6,0 / 1 000	+ 4,1 / 1 000
0,025	+ 0,8 / 1 000	+ 0,4 / 1 000	**+ 1,5 / 1 000**	**+ 1,0 / 1 000**
0,01	+ 3,1 / 10 000	+ 1,6 / 10 000	+ 6,0 / 10 000	+ 4,1 / 10 000
0,001	+ 3,1 / 100 000	+ 1,6 / 100 000	+ 6,0 / 100 000	+ 4,1 / 100 000
0,000 1	+ 3,1 / 1 000 000	+ 1,6 / 1 000 000	+ 6,0 / 1 000 000	+ 4,1 / 1 000 000

Remarques :

***a**. Chacune des cases de ce Tableau correspond à une situation d'exposition hypothétique définie par le niveau des expositions (f/ml) et les âges en début et en fin d'exposition. Dans chaque case on a indiqué l'estimation du nombre supplémentaire de décès par cancer du poumon ou mésothéliome pour le nombre spécifié de personnes exposées : par exemple une exposition à 1 f/ml de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans correspond à un risque supplémentaire de + 3,1 décès pour 100 hommes exposés.*

***b**. Les estimations qui apparaissent dans ce Tableau doivent être considérées comme des ordres de grandeur : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des*

expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : K_p = 0,01 ; K_m = 1,0 x 10^{-8} ; b = 3,0 ; t_0 = 10 ans.

***c**. Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :*

 # disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,

 # utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

***d**. Les nombres de décès par cancer du poumon ou mésothéliome attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 personnes sont de 513 pour les hommes et de 69 pour les femmes, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.*

***e**.Les estimations de risques qui apparaissent dans ce tableau ont été calculées à partir d'observations réalisées dans des cohortes où les expositions ont été mesurées en microscopie optique à contraste de phase (fibres L > 5mm, L/d > 3 :1) ou réexprimées selon cette méthode.*

3. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Dans cette section, on trouvera à la fois un rappel de certaines informations à considérer pour la gestion des risques liés aux expositions à l'amiante, et des recommandations concernant les études et recherches à développer, relatives à la maîtrise actuelle de ces risques, et à l'acquisition de connaissances nouvelles, nécessaires pour faire face aux problèmes futurs posés par l'amiante comme par les matériaux de substitution qui sont aujourd'hui utilisés.

Nous ne développerons pas ici les limites des données scientifiques disponibles qui sont largement détaillées tout au long de ce rapport.

3.1 RISQUES LIES AUX EXPOSITIONS A L'AMIANTE

3.1.1. ESTIMATION DES RISQUES LIES AUX EXPOSITIONS A L'AMIANTE

Le nombre global de décès attribuables à une exposition à l'amiante, en France, en 1996 peut être estimé à 750 décès par mésothéliome et 1 200 décès par cancer du poumon, soit, au total **1 950 décès**. L'incidence du mésothéliome est en constante augmentation ; pour les dernières années, en France comme dans les autres pays industrialisés, cette augmentation est de 25 % tous les trois ans. Compte tenu du caractère largement différé dans le temps des risques de cancer liés aux expositions à l'amiante et des informations recueillies dans le cadre de nombreuses enquêtes épidémiologiques, l'immense majorité de ces décès s'explique, indiscutablement, par des circonstances d'exposition d'origine professionnelle ou para-professionnelle.

Le contexte dans lequel nous proposons des estimations des risques de cancer du poumon et de mésothéliome attribuables aux expositions à l'amiante à des niveaux faibles ou modérés (≤ 1 f/ml) se caractérise par l'existence de certains acquis solides et de certaines incertitudes.

Il est, aujourd'hui, clairement **établi** que :

- toutes les fibres d'amiante sont cancérogènes, quelle que soit leur provenance géologique,

- les risques de cancer du poumon et de mésothéliome, « vie entière », sont d'autant plus importants que les expositions sont élevées, précoces et durables,

- le risque de cancer du poumon est plus élevé pour des fibres longues et fines, qu'il s'agisse de fibres d'amphiboles ou d'appellation commerciale « chrysotile », et le risque de mésothéliome est plus élevé pour les fibres d'amphiboles que pour les fibres d'appellation commerciale « chrysotile »,

- la modélisation définie et discutée de façon détaillée dans le cadre du présent rapport rend bien compte des risques de cancer du poumon et de mésothéliome observés dans les populations ayant subi des expositions professionnelles continues (40h/sem. x 48 sem./an = 1920h/an), à des niveaux allant de 1 à 200 f/ml.

Les **incertitudes** relatives à l'estimation des risques de cancer du poumon et de mésothéliome associés aux expositions à l'amiante à 1 f/ml et moins, sont de deux ordres :

- il s'agit d'abord de la forme exacte de la relation dose-risque pour les expositions inférieures ou égales à 1f/ml,

- il s'agit ensuite d'incertitudes relatives aux expositions à l'amiante qui ont existé ou existent au sein de la population française.

Connaissances relatives à la forme de la relation dose-risque pour les expositions inférieures ou égales à 1 f/ml.

Les niveaux de référence actuels de la règlementation française en matière d'exposition à l'amiante (0,025 f/ml pour les expositions passives, 0,1 f/ml pour les expositions professionnelles) sont largement inférieurs aux niveaux d'exposition rencontrés dans les cohortes qui permettent de modéliser les risques de cancer du poumon et de mésothéliome. Pourtant ces cohortes sont les seules populations pour lesquelles on dispose d'informations quantitatives sur les expositions individuelles et d'estimations précises des risques de décès par cancer du poumon ou par mésothéliome. L'extrapolation aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml des modèles de risque rendant compte des observations faites au delà de 1 f/ml est donc la seule méthode d'estimation dont on dispose. Il s'agit de **l'estimation incertaine la plus plausible** dans l'état actuel des connaissances, car :

- les connaissances actuelles sur les théories générales de la cancérogenèse conduisent à penser qu'un cancer peut résulter de l'expansion d'un clone cellulaire (population issue d'une cellule) dont le génome est altéré, et qu'une dose efficace, même faible, d'un agent cancérogène peut être à l'origine de la survenue d'une tumeur. L'hypothèse de l'existence d'un seuil d'innocuité est donc, a priori, peu plausible,

- la forme exacte (linéaire, supra-linéaire, infra-linéaire) de la relation dose-risque n'est pas connue aux niveaux inférieurs à 1 f/ml mais elle est bien connue au delà de 1 f/ml et correctement décrite par une relation linéaire dans cette gamme d'expositions,

- aucune des très nombreuses connaissances épidémiologiques ou expérimentales acquises à ce jour ne permet d'infirmer l'hypothèse d'une relation dose-risque linéaire aux niveaux d'exposition inférieurs ou égaux à 1 f/ml.

Le groupe d'experts a donc adopté le principe de l'extrapolation aux faibles doses des modèles de risque établis sur les cohortes exposées professionnellement. Cette méthode d'estimation est celle qui a été adoptée par les cinq groupes d'expertise « gouvernementaux » chargés d'estimer les risques liés aux expositions à l'amiante aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne et au Canada au cours des 10 dernières années. Bien que la plus plausible, cette extrapolation reste incertaine, et sa plausibilité pourra être remise en cause à l'avenir si on dispose des preuves expérimentales ou de données épidémiologiques nouvelles et solides permettant de conclure :

- soit que la relation dose-risque n'est pas linéaire, mais infra-linéaire (par exemple, si on dispose de preuves expérimentales nouvelles relatives aux mécanismes d'action des fibres d'amiante permettant à la fois de penser qu'il existe un seuil d'innocuité et de proposer une estimation d'un tel seuil pour les populations humaines),

- soit que la relation dose-risque n'est pas linéaire, mais supra-linéaire aux faibles doses (par exemple, si une faible dose moyenne distribuée en pics d'exposition sporadiques, mais particulièrement élevés, est associée à un risque notablement plus élevé qu'une dose moyenne identique mais délivrée de façon continue au cours du temps).

Incertitudes relatives aux expositions passées et actuelles de la population française à l'amiante.

Il existe actuellement d'importantes incertitudes sur les expositions professionnelles ou passives qui ont existé ou existent au sein de la population française. Ces incertitudes concernent la localisation précise des populations exposées et les nombres de personnes concernées (globalement et dans chacune des catégories d'exposition envisageables, qui sont caractérisées par leur niveau, leur fréquence, leur durée et leur ancienneté). Elles ne pourront être levées que par une étude systématique des circonstances passées et présentes d'exposition, des niveaux d'expositions qui prévalent ou ont prévalu dans les lieux impliqués, et des caractéristiques des populations qui sont ou ont été exposées à l'amiante dans ces lieux (nombre d'heures d'exposition hebdomadaire, durée des expositions en années, âge des sujets concernés lors des périodes d'exposition).

Dans l'attente de la disponibilité de telles informations, le groupe d'experts a proposé des estimations de risque pour des populations hypothétiques qui seraient placées dans telles ou telles circonstances d'exposition (caractérisées par leur niveau, leur durée et l'âge auquel ces expositions auraient commencé). Ces risques ont été estimés en fonction de l'âge de début des expositions et de leur durée en années, pour des circonstances d'exposition présentant les caractéristiques suivantes :

- populations de référence de 10 000 personnes,

- expositions « continues », c'est à dire 40h par semaine et 48 semaines par an (1 920 h/an) à un niveau constant pour les expositions au cours de la vie professionnelle, ou 30 h par semaine pendant 30 semaines (900h/an) à un niveau constant pour les expositions dans des locaux scolaires,

- expositions aux deux principaux niveaux de référence actuels de la réglementation française en matière de limitation des expositions à l'amiante (0,1 f/ml

pour les expositions « professionnelles », 0,025 f/ml pour les expositions « passives » à l'intérieur de bâtiments),

- exposition exclusive ou principale aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile ».

Pour calculer, à partir des estimations que nous proposons, les risques de cancer du poumon ou de mésothéliome associés à l'exposition à l'amiante au sein d'une population particulière, on pourra partir des risques que nous avons estimés (cf., tableaux 3, 4 et 5 ci-dessus) et :

- utiliser un premier facteur de proportionnalité permettant de passer de l'effectif de base de 10 000 personnes que nous avons utilisé à l'effectif réel de la population considérée,

- utiliser un second facteur de proportionnalité permettant de passer du nombre d'heures annuelles d'exposition qui nous a servi de base (1 920 h ou 900h) à celui qui caractérise la population considérée,

- utiliser un troisième facteur de proportionnalité permettant de passer des niveaux d'exposition qui nous ont servi de base (0,025 f/ml ou 0,1 f/ml) à celui qui caractérise la population considérée,

- utiliser, un dernier facteur de proportionnalité permettant de passer des fibres qui nous ont servi de référence (fibres d'appellation commerciale « chrysotile » principalement ou exclusivement) à celles qui caractérisent l'exposition de la population considérée.

Toutes les estimations proposées reposent sur l'hypothèse d'une exposition continue à l'amiante. L'absence de données concernant les niveaux cumulés « vie entière » ou « carrière professionnelle entière » des personnes exposées de façon intermittente (pics d'exposition ; cf. 1.6) n'a pas permis de proposer une situation hypothétique ayant un minimum de vraisemblance en termes de niveaux cumulés d'exposition. Le fait qu'une estimation des risques supplémentaires correspondant à ce type d'expositions ne soit pas proposée dans ce rapport ne doit évidemment pas être compris comme une indication que de tels risques n'existent pas ; bien au contraire, il est clairement établi que les risques les plus élevés de mésothéliome concernent aujourd'hui des professions dont les circonstances d'exposition se caractérisent par leur aspect intermittent (voir 2.3.2).

Risques « supplémentaires », « vie entière », de décès par cancer du poumon et par mésothéliome.

Les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante étant largement différés dans le temps, nous avons estimé les nombres de décès par cancer du poumon et par mésothéliome, « vie entière », c'est-à-dire depuis le moment où commencent les expositions à l'amiante, quelle que soit leur durée, jusqu'à ce que les sujets de cette population aient atteint l'âge de 80 ans.

En dehors de toute exposition à l'amiante, on s'attend à observer, dans une population française « moyenne » (tenant compte de la distribution des autres facteurs de risque associés au cancer du poumon) de 10 000 personnes, suivie depuis la naissance ou depuis l'âge de 20 ans, jusqu'à l'âge de 80 ans :

- environ 520 décès par cancer du poumon et 0,5 à 1,0 décès par mésothéliome, s'il s'agit d'une population masculine,

- environ 70 décès par cancer du poumon et 0,6 à 1,1 décès par mésothéliome, s'il s'agit d'une population féminine.

Dans ce contexte, les risque de décès par cancer du poumon et par mésothéliome que nous avons estimés sont des risques « **supplémentaires** », car ils fournissent des estimations des nombres de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres « attendus » **du fait de l'exposition à l'amiante dans les conditions précisées.** Rappelons qu'il est normal que les risques supplémentaires « vie entière » soient différents chez les hommes et chez les femmes dans certaines des circonstances d'exposition proposées, car les deux sexes diffèrent par la fréquence des cancers pulmonaires et par la durée de vie moyenne.

Exemples d'estimations des risques de cancer du poumon et de mésothéliome dans diverses circonstances d'exposition.

A partir des estimations de risque données dans les Tableaux 3 et 4 ci-dessus, on peut fournir des estimations de risque pour une série de situations typiques prises à titre d'exemples de référence :

(1) *Exposition professionnelle continue (40 h/sem. x 48 sem./ an = 1920 h /an), pendant une dizaine d'années d'activité professionnelle (de l'âge de 30 ans à l'âge de 40 ans), à 0,1 f/ml de fibres d'appellation commerciale « chrysotile » :*

- l'estimation du risque supplémentaire de décès « vie entière » dû à une telle exposition à l'amiante est égale à + 5,2 décès par cancer du poumon et + 2,7 décès par mésothéliome, soit un risque supplémentaire total estimé à + 7,9 décès **pour 10 000 hommes exposés**.

(2) *Exposition professionnelle continue (40 h/sem. x 48 sem./ an = 1920 h /an), pendant toute la vie professionnelle (de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans), à 0,1 f/ml de fibres d'appellation commerciale « chrysotile » :*

- l'estimation du risque supplémentaire de décès « vie entière » dû à une telle exposition à l'amiante est égal à + 21,5 décès par cancer du poumon et + 10,0 décès par mésothéliome, soit un risque supplémentaire total estimé à + 31,5 décès **pour 10 000 hommes exposés**.

(3) *Exposition passive continue dans des locaux professionnels (40 h/sem. x 48 sem./ an = 1920 h /an), pendant une vingtaine d'années de vie professionnelle (de l'âge de 20 ans à l'âge de 40 ans), à 0,025 f/ml de fibres d'appellation commerciale « chrysotile » :*

- l'estimation du risque supplémentaire de décès « vie entière » dû à une telle exposition à l'amiante est égal à + 2,6 décès par cancer du poumon et + 2,2 décès par mésothéliome, soit un risque supplémentaire total estimé à + 4,8 décès **pour 10 000 hommes exposés**,

- l'estimation du risque supplémentaire de décès « vie entière » dû à une telle exposition à l'amiante est égal à + 0,3 décès par cancer du poumon et + 2,8 décès par mésothéliome, soit un risque supplémentaire total estimé à + 3,1 décès **pour 10 000 femmes exposées**,

- dans une population de 10 000 personnes constituée pour moitié d'hommes et de femmes, l'estimation du risque supplémentaire de cancer « vie entière » dû à ce type d'exposition est égale à + 4,0 décès **pour 10 000 personnes exposées**.

(4) *Exposition passive continue dans des locaux professionnels (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h /an), pendant toute la vie professionnelle (de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans), à 0,025 f/ml de fibres d'appellation commerciale « chrysotile » :*

- l'estimation du risque supplémentaire de décès « vie entière » dû à une telle exposition à l'amiante est égal à + 5,3 décès par cancer du poumon et + 2,5 décès par mésothéliome, soit un risque supplémentaire total estimé à + 7,8 décès **pour 10 000 hommes exposés**,

- l'estimation du risque supplémentaire de décès « vie entière » dû à une telle exposition à l'amiante est égal à + 0,7 décès par cancer du poumon et + 3,2 décès par mésothéliome, soit un risque supplémentaire total estimé à + 3,9 décès **pour 10 000 femmes exposées**,

- dans une population de 10 000 personnes constituée pour moitié d'hommes et de femmes, l'estimation du risque supplémentaire de cancer « vie entière » dû à ce type d'exposition est égale à + 5,9 décès **pour 10 000 personnes exposées**.

(5) *Exposition passive continue dans des locaux scolaires (30 h/sem. x 30 sem./an = 900 h /an), pendant une partie limitée de la vie scolaire (de l'âge de 10 ans à l'âge de 15 ans), à 0,025 f/ml de fibres d'appellation commerciale « chrysotile » :*

- dans une population de 10 000 sujets constituée pour moitié de sujets de sexe masculin et de sujets de sexe féminin, l'estimation du risque supplémentaire de décès »vie entière » dû à une telle exposition est égale à + 0,2 décès par cancer du poumon et + 0,9 décès par mésothéliome soit un risque supplémentaire total estimé à 1,1 décès **pour 10 000 sujets exposés**,

(6) *Exposition passive continue dans des locaux scolaires (30 h/sem. x 30 sem./an = 900 h /an), pendant la majeure partie de la vie scolaire (de l'âge de 5 ans à l'âge de 20 ans), à 0,025 f/ml de fibres d'appellation commerciale « chrysotile » :*

- dans une population de 10 000 sujets constituée pour moitié de sujets de sexe masculin et de sujets de sexe féminin, l'estimation du risque supplémentaire de décès « vie entière » dû à une telle exposition est égale à + 0,6 décès par cancer du poumon et 2,6 décès par mésothéliome, soit un risque supplémentaire total estimé + 3,2 décès **pour 10 000 sujets exposés,**

(7) *Exposition passive continue (30 h/sem. x 30 sem./ an = 900 h / an) dans des locaux scolaires, pendant la majeure partie de la vie scolaire (de l'âge de 5 ans à l'âge de 20 ans) et exposition passive continue (40h/ sem. x 48 sem. / an = 1920 h/ an) pendant toute la vie professionnelle (de 20 ans à 65 ans), à 0,025 f/ml de fibres d'appellation commerciale « chrysotile » :*

- dans une population de 10 000 personnes constituée pour moitié d'hommes et de femmes, l'estimation du risque supplémentaire de décès « vie entière » dû à une telle exposition à l'amiante est égal à + 3,6 décès par cancer du poumon et + 5,5 décès par

mésothéliome, soit un risque supplémentaire total estimé à + 9,1 décès **pour 10 000 personnes exposées.**

En résumé

Le groupe d'experts considère que **dans l'état actuel des connaissances, l'estimation incertaine la plus plausible des risques supplémentaires de cancer « vie entière » liés à une exposition « continue » à l'amiante dans diverses situations de référence est la suivante :**

- dans le cas d'une exposition professionnelle continue (1920 h), de l'âge de 20 à l'âge de 65 ans, à 0,1f/ml d'une population masculine :

~ 30 décès supplémentaires pour 10 000 personnes exposées.

- dans le cas d'une exposition passive, continue, pendant la vie professionnelle (1920h), de l'âge de 20 à l'âge de 65 ans, d'une population composée pour moitié d'hommes et de femmes, à 0, 025 f/ml :

~ 6 décès supplémentaires pour 10 000 personnes exposées.

- dans le cas d'une exposition passive, continue (900h/an), pendant la vie scolaire de l'âge de 5 ans à l'âge de 20 ans, d'une population scolaire composée pour moitié de sujets de sexe masculin et de sujets de sexe féminin, à 0, 025 f/ml :

~ 3 décès supplémentaires pour 10 000 personnes exposés.

- dans le cas d'une exposition passive, continue, scolaire puis professionnell e (de 5 à 65 ans), à 0, 025 f/ml :

~ 9 décès supplémentaires pour 10 000 personnes exposées.

Ces estimations correspondent à des valeurs moyennes établies à partir de cohortes présentant des conditions d'exposition **variées**. Ces valeurs moyennes sont donc susceptibles d'assez larges variations et ne peuvent être considérées comme des valeurs absolues. Il convient évidemment en outre de ne pas perdre de vue qu'elles correspondent à des expositions ininterrompues aux doses limites indiquées, et qu'il convient donc de réduire les chiffres fournis proportionnellement à la réalité des durées et doses d'exposition effectives*.

** Il est rappelé qu'on s'attend à trouver dans une population française « moyenne » de 10 000 personnes,en dehors de toute exposition à l'amiante, environ 520 décès par cancer du poumon et de 0,5 à 1,0 décès par mésothéliome, s'il s'agit de 10 000 hommes et environ 70 décès par cancer du poumon et de 0,6 à 1,1 décès par mésothéliome, s'il s'agit de 10 000 femmes.*

3.1.2. QUESTIONS POSEES PAR LA GESTION DES RISQUES ASSOCIES A L'AMIANTE

Le groupe d'experts souhaite rappeler certaines données concernant plusieurs problèmes relevant de la gestion des risques associés aux expositions à l'amiante.

1. Concernant le **bannissement de l'amiante**, il faut rappeler que celui-ci est un cancérogène et que, conformément à la législation européenne, **toute substance cancérogène doit être éliminée chaque fois qu'il est techniquement possible de le faire**. Quand cette mesure n'apparaît pas techniquement réalisable, tout doit être mis en

œuvre pour que les niveaux d'exposition soient réduits aux valeurs les plus basses qu'il est techniquement possible d'atteindre.

Ce problème est cependant indissociable du choix des **fibres de remplacement**. Dans le cadre du délai qui lui a été imparti, et du fait de sa composition, le groupe d'experts estime ne pas disposer d'une information suffisante pour juger de la possibilité de remplacer l'amiante par un produit de substitution dénué de tout risque, dans toutes les situations concernées.

2. Concernant la **cancérogénicité des fibres d'appellation commerciale « chrysotile** », il faut souligner :

- que la **mortalité par cancer du poumon** due aux expositions aux fibres d'amiante est **aussi élevée** dans les populations exposées aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » que dans celles qui présentent des expositions mixtes ou aux seules amphiboles,

- que l'exposition aux fibres d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile » est également à l'origine d'un **excès indiscutable de mortalité par mésothéliome** (même s'il est bien établi que les risques de mésothéliome sont plus élevés pour des expositions aux amphiboles ou aux mélanges d'amphiboles et de chrysotile que pour les expositions aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » seulement,

- que la fixation de valeurs limite d'exposition différentes pour les fibres d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile » et de type « amphibole » ne repose donc pas sur des données scientifiques concernant la cancérogénicité de ces différents types de fibres vis-à-vis du cancer du poumon,

- que l'on doit craindre qu'un message de prévention établissant une distinction entre fibres d'appellation commerciale « chrysotile » et autres types de fibres (par exemple en proposant des valeurs limite d'exposition différentes pour ces deux types de fibres) risque de conduire à considérer, de façon totalement erronée, que les expositions aux fibres d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile » ne seraient pas cancérogènes.

3. Concernant **l'estimation des risques** pour la santé liés aux expositions à l'amiante (risques « vie entière »), il faut souligner :

- que **les estimations que nous avons fournies correspondent à des risques « individuels » ;** nous avons en effet estimé la probabilité qu'une personne qui *serait* placée dans une situation d'exposition hypothétique à l'amiante développe un cancer du poumon ou un mésothéliome de ce fait (il s'agit bien d'un risque individuel, même s'il est exprimé en « pour 10 000 »),

- qu'il est impératif de disposer d'informations sur le **nombre de personnes qui sont exposées à l'amiante** dans les différentes catégories d'exposition que l'on peut définir par leur **niveau**, leur **durée** (**en nombre d'heures par an et en nombre d'années**) et leur **ancienneté**, pour pouvoir estimer les nombres de cas de cancer du poumon et de mésothéliomes qui sont dus aux expositions à l'amiante dans une population particulière et, notamment, dans la population française (**risque « collectif »)**,

- que **ces informations n'existent pratiquement pas actuellement dans notre pays et qu'il est aujourd'hui nécessaire qu'elles soient recueillies** pour que l'on

puisse disposer d'une estimation générale du nombre de personnes concernées par les différentes situations d'exposition à l'amiante et des risques qu'elles encourent de ce fait.

4. Concernant les **valeurs limites réglementaires d'exposition** aux fibres d'amiante, il faut souligner que les estimations de risque de cancer du poumon et de mésothéliome correspondant **aux valeurs de référence actuelles de la réglementation française** présentées dans ce rapport ne peuvent prétendre fournir une **estimation de la valeur maximale des risques encourus par les populations qu'à condition qu'il soit possible de respecter et faire respecter les valeurs limites d'exposition actuelles sur l'ensemble du territoire national, dans l'ensemble des circonstances d'exposition potentielles à l'amiante, professionnelles et extra-professionnelles.**

5. Concernant la **gestion des risques** pour la santé liés aux expositions à l'amiante, il faut souligner la distinction qu'il y a lieu de faire entre « **estimation** » et « **évaluation** » des risques (individuels ou collectifs) :

- l'estimation des risques (« individuels » ou « collectifs ») est un élément objectif qui propose une quantification du risque encouru par un individu ou par la collectivité considérée dans son ensemble,

- l'évaluation des risques (au niveau individuel ou au niveau collectif) fait intervenir des considérations éthiques, sociales, économiques et politiques qui peuvent conduire à qualifier des estimations de risque d**'admissibles** ou d'**inadmissibles**.

La « valeur » attribuée aux risques et/ou aux estimations des risques liés aux expositions à l'amiante est certainement variable selon les personnes, les groupes sociaux, les institutions, le contexte dans lequel on se place. Il est donc nécessaire qu'un **débat** soit ouvert pour que puisse être progressivement défini un consensus social autour des risques et/ou des estimations de risques que l'on peut considérer comme « admissibles » en matière d'exposition à l'amiante. Ce **consensus** devrait se concrétiser autour des dispositions réglementaires et de leurs modalités d'application.

6. Concernant le **déflocage systématique** des locaux floqués à l'amiante, le groupe d'expertise tient à exprimer les plus grandes **réserves** sur la possibilité de réaliser de telles opérations sur une large échelle, dans des conditions de maîtrise parfaite des risques d'exposition à l'amiante des personnels chargés des opérations de déflocage, des usagers des lieux impliqués et des populations avoisinantes. Diverses indications montrent que ce point n'est, en effet, pas acquis. En particulier, on ne peut être que **très inquiet des conditions réelles dans lesquelles certains chantiers de déflocage sont conduits**, impliquant de fait, pour les personnels concernés par cette activité, des expositions à l'amiante à des niveaux bien supérieurs aux valeurs de la réglementation actuelle. De même, on doit s'inquiéter de la difficulté de gestion, dans des conditions de sécurité parfaite, des très importantes quantités de déchets de fibres d'amiante qui seraient générés par des opérations de déflocage systématiques entreprises sur une très vaste échelle.

7. Dans la mesure où il n'y a pas actuellement de limite inférieure identifiable du risque associé à l'exposition à l'amiante, **et aussi longtemps que des expositions à l'amiante sont susceptibles de se produire (c'est-à-dire, le cas échéant, même en cas de bannissement de toute nouvelle utilisation de l'amiante)**, le groupe d'experts considère **qu'une extrême vigilance s'impose, concernant la maîtrise stricte des conditions d'expositions des personnes exposées professionnellement à l'amiante et la surveillance de leurs expositions** (à cet égard, la surveillance individuelle des

expositions des personnes exposées professionnellement aux rayonnements ionisants fournit un modèle intéressant). Il semble également justifié de mettre en place une surveillance médicale des personnes exposées professionnellement à l'amiante pendant la vie professionnelle et au-delà de celle-ci.

Par contre, une telle mesure ne semble pas s'imposer actuellement pour les personnes exposées de façon passive :

- les méthodes de surveillance médicale actuellement disponibles qu'il serait envisageable d'utiliser en routine manquent à la fois de sensibilité et de spécificité,
la fréquence des anomalies occasionnées par l'amiante qu'on peut s'attendre à trouver dans les populations exposées da façon passive à l'amiante est très faible,

- la surveillance qui devrait nécessairement s'appliquer à de très larges populations, conduirait alors inéluctablement à un nombre très élevé de « faux positifs » (c'est-à-dire de personnes qui seraient dépistées alors qu'un examen approfondi révélerait qu'elles sont en fait indemnes de toute anomalie).

Le bénéfice potentiel escompté pour le petit nombre de personnes éventuellement dépistées et confirmées positives (« vrais positifs ») serait amplement contrebalancé par les difficultés de toutes natures (notamment d'ordre psychologique) occasionnées par le nombre considérablement plus important des « faux positifs » ainsi que par les effets pathogènes des doses de rayonnements ionisants ainsi largement distribuées dans les populations concernées.

8. Le groupe s'est enfin interrogé sur la justification et le fonctionnement des procédures actuelles de « **réparation » des pathologies induites par l'exposition à l'amiante**, notamment sur les disparités considérables qui existent entre le faible nombre de ces pathologies prises en charge par les régimes de protection sociale et l'évaluation épidémiologique du nombre de cas de maladies induites par les expositions professionnelles à l'amiante.

Plusieurs études concernant le **mésothéliome**, réalisées récemment en France, montrent notamment que l'origine, pratiquement toujours professionnelle, de cette pathologie reste insuffisamment prise en compte dans la pratique actuelle du corps médical, ce qui obère gravement les possibilités de sa reconnaissance au titre des maladies professionnelles.

Concernant le **cancer du poumon**, la situation est plus complexe, du fait de l'absence de toute spécificité clinique ou anatomo-pathologique des tumeurs pulmonaires imputables à l'amiante, ainsi que du caractère multifactoriel de cette pathologie, en particulier en raison de l'effet cancérogène puissant du tabac vis à vis de ce cancer. Le groupe d'experts tient à rappeler ici avec la plus grande netteté, que **les éléments déterminants dans l'évaluation de la plausibilité d'une relation causale entre une exposition professionnelle à l'amiante et un cancer du poumon sont l'existence même d'une telle exposition, son ancienneté, sa durée et son niveau vraisemblables.** Il faut souligner, à cet égard, que si l'existence d'une **fibrose pulmonaire** est un élément qui accroît la plausibilité d'une exposition plus importante à l'amiante chez un sujet ayant été exposé professionnellement, **l'absence d'un tel signe ne peut pas être considéré comme un élément qui réduit sensiblement la plausibilité d'une association causale**. De même, **la plausibilité d'une association causale avec une exposition professionnelle à l'amiante chez un sujet présentant un cancer du poumon est totalement indépendante de la consommation de tabac de la personne considérée**, et dépend uniquement de la plausibilité des antécédents d'exposition à

l'amiante, de leur intensité, de leur ancienneté et de leur durée. Ces éléments devraient être pris en compte de façon plus systématique dans les suites qui sont données aux demandes de réparation pour antécédent d'exposition professionnelle à l'amiante présentées par des personnes atteintes d'un cancer du poumon.

3.2 RECOMMANDATIONS : ETUDES ET RECHERCHES A DEVELOPPER

3.2.1. ETUDES ET RECHERCHES RELATIVES A LA MAITRISE « ACTUELLE » DES RISQUES LIES AUX EXPOSITIONS A L'AMIANTE

CONNAISSANCE DE LA CONTAMINATION DES « LIEUX »

Le groupe d'experts considère tout d'abord essentiel que soient rassemblés les éléments actuellement disponibles, mais épars, sur les expositions à l'amiante que l'on peut rencontrer dans différents secteurs professionnels et dans divers bâtiments publics ou privés. Ces éléments devraient préciser les méthodes de mesure utilisées, les modes d'échantillonnage spatial et temporel adoptés, les niveaux de pollution mesurés immédiatement avant et pendant la réalisation d'activités susceptibles de mobiliser les fibres d'amiante.

La publication périodique de ces éléments sous une forme respectant la confidentialité des mesures individuelles, mais adoptant la plus grande transparence au niveau des statistiques agrégées, est une nécessité impérieuse de la clarification des débats actuels sur les meilleures voies à adopter pour maîtriser les risques liés aux expositions à l'amiante.

CONNAISSANCE DES EXPOSITIONS DES « PERSONNES »

Il est également essentiel que soient réalisées des études sur les **niveaux d'exposition des personnes :**

- dans le cas des **expositions professionnelles**, quels sont actuellement les effectifs exposés à tel ou tel niveau d'exposition ? quels sont les effectifs soumis à des expositions élevées et sporadiques, et quelles sont les caractéristiques métrologiques des profils temporels d'exposition des personnes impliquées ? De façon plus spécifique, combien de travailleurs sont concernés (et le seront dans les années à venir) par des activités sur des chantiers de maintenance, de traitement ou d'arrachage de l'amiante ? Et quels sont les **niveaux d'exposition véritables** à l'amiante de ces travailleurs ?

- dans le cas des **expositions passives intra-murales et urbaines**, quels sont les effectifs de la population impliqués dans les différentes classes d'âge ? à raison de combien d'heures d'exposition par an et pendant combien d'années ?

SURVEILLANCE DE L'EVOLUTION DES RISQUES POUR LA SANTE ASSOCIES A L'AMIANTE

La surveillance de l'évolution de la mortalité par cancer du poumon est trop fortement influencée par l'évolution des habitudes tabagiques pour fournir des informations sur les risques de cancer liés aux expositions à l'amiante. Par contre, **l'évolution de l'incidence du mésothéliome** fournit une indication très spécifique de l'évolution des risques de cancer liés aux expositions à l'amiante (y compris de celle des cancers du poumon). Il est donc tout à fait essentiel que cette incidence soit surveillée, et qu'un point régulier de cette évolution soit périodiquement mis à la disposition des pouvoirs publics et du public en général. Cette surveillance et le point périodique qui en serait fait devraient

impérativement porter sur les valeurs proprement dites de l'incidence et sur l'analyse approfondie des facteurs de variation de celle-ci (caractéristiques des expositions à l'amiante).

Le mésothéliome est cependant un indicateur très tardif des risques associés à l'exposition à l'amiante. Peu de données épidémiologiques étant aujourd'hui disponibles concernant les risques associés à différentes situations d'expositions professionnelles actuelles (expositions sporadiques, expositions réelles des travailleurs effectuant des interventions de déflocage, notamment), et environnementales, il serait particulièrement utile de mettre en place également une **surveillance des effets respiratoires non cancéreux plus précoces**, comme l'ont fait plusieurs pays.

Une telle surveillance de l'évolution des risques pour la santé associés à l'amiante devrait, notamment, permettre d'évaluer si les populations exposées à de faibles concentrations d'amiante sont, ou ne sont pas, soumises à **des risques de cancer du poumon ou de mésothéliome plus élevés que ceux que l'on peut estimer aujourd'hui** en extrapolant aux « faibles » expositions les modèles rendant compte des risques aux expositions « élevées ». Cette question concerne tout particulièrement **les risques associés aux expositions brèves, élevées et répétées aux fibres d'amiante** qui correspondant à de faibles expositions cumulées, s'écartant cependant notablement du régime d'exposition continue qui est le seul pour lequel on dispose d'informations épidémiologiques directes et solides sur les risques de cancer en fonction du niveau des expositions.

3.2.2. RECHERCHES « FONDAMENTALES » SUR LES RISQUES LIES AUX EXPOSITIONS A L'AMIANTE

Dans le délai qui lui était imparti, il n'a pas été possible au groupe d'experts d'approfondir autant qu'il l'aurait souhaité, les lignes de recherches qu'il serait intéressant de développer en **épidémiologie des risques liés aux expositions à l'amiante**.

D'une façon très générale, il s'agit d'abord de **recherches sur les risques associés aux différentes circonstances d'exposition, actuelles ou passées, à l'amiante** : recherches sur les tendances spatiales et temporelles de l'incidence des mésothéliomes, études de cohorte sur les différents marqueurs de risque (cancers du poumon, mésothéliomes, plaques pleurales,..) liés aux expositions à l'amiante à de « faibles » niveaux, études cas-témoins sur les facteurs de risque professionnels et extra-professionnels du mésothéliome.

Il s'agit de **recherches expérimentales** visant à préciser les spécificités moléculaires de la cancérogenèse par les fibres et, plus particulièrement à l'aide de modèles cellulaires et animaux, à déterminer les relations dose-effet dans des systèmes qui se sont révélés pertinents pour rendre compte du potentiel cancérogène des fibres d'amiante. Bien que l'expérimentation animale n'autorise pas d'en inférer directement à l'espèce humaine, elle n'en fournit pas moins, de même que les études sur cellules isolées, des renseignements du plus haut intérêt. Il serait également souhaitable que des recherches concernant les méthodes thérapeutiques soient développées.

Il s'agit aussi de recherches méthodologiques relatives aux **marqueurs d'atteinte précoce et/ou d'atteintes spécifiques** (caractérisation histo-pathologique, expression d'oncogènes et de gènes suppresseurs dans les tumeurs,...), aux facteurs de sensibilité personnelle (caractéristiques génétiques, expositions environnementales conjointes à l'amiante et à d'autres facteurs de risque,...), aux **méthodes d'évaluation rétrospective**

des expositions professionnelles ou extra-professionelles. La connaissance des risques liés aux « faibles » expositions à l'amiante nécessite en effet que soient approfondis tous les éléments métrologiques des paramètres mis en relation dans les études épidémiologiques. De tels travaux de recherche tireraient évidemment un grand bénéfice d'une **collaboration étroite entre l'épidémiologie, les disciplines fondamentales des sciences de la vie et les disciplines impliquées dans la métrologie des expositions.**

3.2.3. RECHERCHES CONCERNANT LES FIBRES DE SUBSTITUTION

Si le groupe n'a pas souhaité, du fait même du délai qui lui était imparti, aborder la question des fibres de substitution, l'absence de données épidémiologiques concernant leur innocuité à long terme ne peut occulter les résultats acquis dans des systèmes expérimentaux, montrant des capacités à induire des modifications pathogènes. **Des travaux de recherche appropriés devraient être conduits et développés de façon urgente, avant la mise en place généralisée des fibres de substitution.**

3.2.4. RECHERCHES EN SCIENCES SOCIALES

Au delà de la recherche sur les risques liés aux expositions à l'amiante, se situe un champ important pour des travaux de recherche en **Histoire**, en **Sociologie**, **en Sciences Politiques** et en **Economie**. L'histoire de la découverte et de la prise en compte des risques liés aux expositions à l'amiante (aussi bien au niveau international qu'au niveau français) a sans aucun doute **beaucoup à nous apprendre en matière de maîtrise des risques pour la santé liés à l'environnement**. L'analyse de la complexité des interactions économiques, scientifiques et politiques en jeu dans la gestion passée et actuelle des risques liés aux expositions à l'amiante serait également tout à fait intéressante tant du point de vue de la recherche proprement dite que de celui de la prévention.

3.2.5. DEVELOPPEMENT D'UNE POLITIQUE CONCERTEE SUR LES RECHERCHES A CONDUIRE EN MATIERE DE MAITRISE DES RISQUES POUR LA SANTE LIES A L'ENVIRONNEMENT EN GENERAL ET A L'ENVIRONNEMENT DE TRAVAIL EN PARTICULIER

La préparation du présent rapport d'expertise est l'occasion de souligner le fait que **l'élaboration d'une politique concertée d'études et recherches en matière de risques pour la santé liés à l 'environnement en général, et à l'environnement de travail en particulier, semble aujourd'hui une priorité absolue.** Une telle concertation devrait associer les pouvoirs publics, les institutions chargées de développer des travaux de recherches et les différents partenaires économiques et sociaux impliqués (par l'environnement, par la santé, par leurs liens).