

10 POINTS D'INTERET PARTICULIER	250
1. Données épidémiologiques relatives à l'imputation causale d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante	250
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	250
1.2. Consommation de tabac et imputation causale d'un cas de cancer du poumon à une exposition professionnelle à l'amiante	251
1.3. Exposition professionnelle à l'amiante, cancer du poumon et fibrose pulmonaire	252
1.3.1. Etudes de cohortes	253
1.3.2. Etudes cas-témoins	256
1.3.3. Evaluation de l'ensemble des études	257
1.4. Conclusions	258
1.4.1. Imputation causale et signes de fibrose	258
1.4.2. Imputation causale et consommation de tabac	258
2. Les risques de mésothéliome et de cancer du poumon associés à l'exposition aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » et l'hypothèse « amphiboles »	259
2.1 L'hypothèse « amphiboles »	259
2.2. Les études de charge pulmonaire en fibres d'amiante	259
2.3. Exposition aux fibres de chrysotile et risque de cancer du poumon	262
2.4. Exposition aux fibres de chrysotile et risque de mésothéliome	264
2.5. Résumé et conclusions	266
Références bibliographiques	266

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) ?

252 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 renforçant 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'examen 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 expositions 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 $\geq 1/0$: $SMR = 9 / 2,1 = 4,3$ [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 $\geq 1/0$ 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 $1,5 \times 5 = 7,5$ 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 μm) 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 μm) 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 atteints 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).

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 (K_p) 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 :

- 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.

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 <i>et al.</i> (1982)	Fabrique de masques à gaz	6	4,8	1	0,6
Cheng <i>et al.</i> (1992)	Textile, produits de friction, amiante ciment	21*	6,7	0	0
Dement <i>et al.</i> (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 <i>et al.</i> (1987)	Manufacture d'amiante ciment	70	53,2	1	(a)
Huilan <i>et al.</i> (1993)	8 manufactures utilisant de l'amiante	65*	15,6	2	0,4
McDonald <i>et al.</i> (1984)	Produits de friction	73*	49,1	0	0
McDonald <i>et al.</i> (1980 ; 1993)	Mines et moulins	518*	389,7	28	0,4
Piolatto <i>et al.</i> (1990)	Mines	22	19,9	2	0,5
Shiqu <i>et al.</i> (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 ($p < 0,05$)

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 <i>et al.</i> (1994)	Textile	Chrysotile	+ 3,1
McDonald <i>et al.</i> (1982)	Principalement textile	Chrysotile, amosite, crocidolite	+ 1,7
Peto <i>et al.</i> (1985)	Textile	Chrysotile, crocidolite	+ 1,5
McDonald <i>et al.</i> (1986)	Mines	Trémolite	+ 1,3
de Klerk <i>et al.</i> (1989)	Mines et moulins	Crocidolite	+ 1,0
McDonald <i>et al.</i> (1993)	Mines et moulins	Chrysotile	+ 0,06
Henderson <i>et al.</i> (1979)	Produits en amiante	Chrysotile, amosite, crocidolite	+ 0,2
Hughes <i>et al.</i> (1987)	Produits en amiante ciment	(1) Chrysotile (2) Chrysotile et crocidolite	(1) + 0,71 (2) + 0,76
Berry <i>et al.</i> (1983)	Produits de friction	Chrysotile	+ 0,058
McDonald <i>et al.</i> (1984)	Produits de friction	Chrysotile	+ 0,053

- 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 cancérigène 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 cancérigènes 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 minerai 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 weight-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, EYSEN 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 from 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. Mortality 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..