

---

# 3

## Effets sur la santé humaine Cancers

|  |            |
|--|------------|
| Études épidémiologiques : aspects méthodologiques essentiels .....                                   | 102        |
| Facteurs de risque et causalité .....  | 102        |
| Mesures d'association entre facteur de risque et maladie .....                                       | 105        |
| Le modèle de base des enquêtes étiologiques : l'enquête de cohorte ..                                | 106        |
| Calcul du risque relatif .....   | 107        |
| Effet conjoint de plusieurs facteurs .....   | 108        |
| Enquête de cohorte « historique » .....  | 109        |
| Le « healthy worker effect » .....   | 111        |
| L'enquête cas-témoins .....  | 112        |
| Significativité et puissance statistiques .....  | 114        |
| Prise en compte du temps .....   | 117        |
| <b>Description des études épidémiologiques sur l'exposition<br/>aux fibres de substitution .....</b> | <b>118</b> |
| Études prises en compte .....  | 118        |
| Industrie de production .....  | 119        |
| Études concernant plusieurs types d'industrie .....  | 119        |
| Étude multicentrique américaine (étude C.M. USA) .....   | 119        |
| Étude multicentrique européenne (étude C.M. Europe) .....  | 121        |
| Études spécifiques laine de roche et laine de laitier .....  | 123        |
| Étude cas-témoins américaine .....   | 123        |
| Niveaux d'exposition dans les usines de laine de roche et laine<br>de laitier .....                  | 123        |
| Études spécifiques concernant la laine de verre .....  | 124        |
| Étude cas-témoins dans l'usine de Newark .....   | 124        |
| Étude française .....  | 125        |
| Étude canadienne .....   | 125        |
| Données d'exposition .....   | 125        |
| Fibres de céramiques .....   | 127        |

|   |      |
|---|------|
| Filaments continus .....  | 127  |
| Étude de cohorte américaine .....   | 127  |
| Étude canadienne .....  | 127  |
| Industrie d'utilisation .....   | 128  |
| Production de maisons préfabriquées .....   | 128  |
| Bâtiment .....  | 128  |
| Autres fibres .....   | 129  |
| Fibres de cellulose .....   | 129  |
| Industrie de la canne à sucre .....   | 129  |
| Étude en Floride .....  | 129  |
| Étude à Hawaii .....  | 130  |
| Wollastonite .....  | 130  |
| Étude finlandaise .....   | 130  |
| Études cas-témoins en population .....  | 131  |
| Étude de Montréal .....   | 131  |
| Étude cas-témoins cancer du larynx .....  | 131  |
| <b>Cancer</b> .....   | 131  |
| Laine de roche et laine de laitier .....  | 132  |
| Cancer du poumon .....  | 133  |
| Résultats d'ensemble .....  | 133  |
| Effet de sélection lié aux travailleurs de « courte durée » .....                                 | 134  |
| Effet de confusion potentiel du tabac .....   | 1356 |
| Effet de confusion potentiel dû aux autres cancérogènes de<br>l'environnement professionnel ..... | 139  |
| Indicateurs indirects d'exposition .....  | 140  |
| Indicateurs directs d'exposition .....  | 143  |
| Conclusion .....  | 145  |
| Mésothéliome .....  | 147  |
| Cancers des voies aéro-digestives supérieures .....   | 149  |
| Autres localisations de cancer .....  | 151  |
| Laine de verre .....  | 152  |
| Cancer du poumon .....  | 152  |
| Résultats d'ensemble .....  | 152  |
| Effet de confusion potentiel du tabac .....   | 153  |
| Effet de confusion potentiel dû aux autres cancérogènes de<br>l'environnement professionnel ..... | 153  |
| Indicateurs indirects d'exposition .....  | 154  |

|  |            |
|--|------------|
| Indicateurs directs d'exposition .....   | 154        |
| Conclusion .....   | 157        |
| Mésothéliome .....   | 157        |
| Cancers des voies aéro-digestives supérieures .....  | 159        |
| Autres localisations de cancer .....   | 162        |
| Filaments continus .....   | 163        |
| Cancer du poumon .....   | 163        |
| Résultats d'ensemble .....   | 163        |
| Effet de confusion potentiel dû au tabac et aux autres<br>cancérogènes de l'environnement professionnel .....  | 164        |
| Indicateurs indirects d'exposition .....   | 165        |
| Indicateurs directs d'exposition .....   | 167        |
| Conclusion .....   | 167        |
| Mésothéliome .....   | 168        |
| Cancers des voies aéro-digestives supérieures .....  | 168        |
| Autres localisations de cancer .....   | 170        |
| Autres fibres .....  | 170        |
| Cancer du poumon .....   | 170        |
| Mésothéliome .....   | 172        |
| Cancers des voies aéro-digestives supérieures .....  | 172        |
| Autres localisations de cancer .....   | 172        |
| Conclusion .....   | 172        |
| Expositions mixtes .....   | 173        |
| Cancer du poumon .....   | 173        |
| Études de cohortes .....   | 173        |
| Étude cas-témoins en population générale .....   | 174        |
| Mésothéliome .....   | 175        |
| Cancers des voies aéro-digestives supérieures .....  | 175        |
| Autres localisations de cancer .....   | 176        |
| <b>Synthèse des conclusions concernant les données épidémiologiques<br/>sur les risques de cancer associés à l'exposition aux fibres de<br/>substitution .....</b> | <b>177</b> |
| Risques observés dans les données publiées .....   | 177        |
| Cancérogénicité des fibres de substitution .....   | 179        |
| <b>Références .....</b>  | <b>181</b> |

## Études épidémiologiques Aspects méthodologiques essentiels

L'épidémiologie est une discipline scientifique qui a pour but l'étude des problèmes de santé dans les populations. L'épidémiologie étiologique (ou explicative) a spécifiquement comme objectif de chercher les causes des problèmes de santé dans les populations. Plus précisément, il s'agit d'analyser le rôle de facteurs susceptibles d'influencer l'incidence des problèmes de santé, en l'augmentant (parfois en la diminuant). Bien des disciplines scientifiques biomédicales concourent à l'étude des causes des maladies. Mais aussi importants que soient leurs résultats, une confirmation épidémiologique, reposant sur l'observation chez l'homme avec une comparaison de sujets malades et non malades, est toujours nécessaire (même si elle n'est pas toujours suffisante).

D'une façon très générale, les méthodes à visée explicative procèdent en comparant des groupes de sujets diversement exposés au(x) facteur(s) dont on cherche à analyser le rôle, et parmi lesquels certains sont atteints de la maladie étudiée et d'autres sont indemnes. Cette comparaison repose sur l'analyse de certains indices épidémiologiques visant à mesurer l'association entre facteurs de risque et maladie, qu'on peut établir à partir de données réunies au cours d'enquêtes réalisées auprès de groupes de sujets.

Avant de définir les principales mesures d'association utilisées en épidémiologie étiologique et les modèles d'enquêtes destinées à réunir les données permettant de calculer les indices correspondants, il faut définir certaines notions de base.

### Facteurs de risque et causalité

Le risque d'avoir une maladie n'est, à l'évidence, pas le même pour tous les individus, ou tous les sous-groupes de la population. En effet, le risque peut varier en fonction de certaines caractéristiques individuelles, comme le sexe, l'âge, certains facteurs socio-économiques, diverses expositions à des facteurs pathogènes, ou certains paramètres biologiques. Ce sont ces facteurs qu'on appelle facteurs de risque. *On appelle facteur de risque toute variable liée statistiquement à l'événement étudié.*

Cependant, ce n'est pas parce qu'un facteur est statistiquement lié à l'événement étudié qu'il en est la cause. La notion de cause en épidémiologie a un sens particulier. En effet, un facteur, pour être causal vis-à-vis d'une maladie, n'a pas besoin d'être présent d'une manière nécessaire, ni même suffisante. Il

en est ainsi, par exemple, pour le cancer du poumon pour lequel des causes multiples ont été mises en évidence, tels le tabagisme et l'exposition à l'amiante. Aussi a-t-on adopté en épidémiologie une définition de la cause plus opérationnelle, qui est de nature probabiliste : on dit qu'un facteur est cause d'une maladie si une modification de sa fréquence entraîne une modification de la fréquence de cette maladie. Toute la problématique de l'épidémiologie analytique est, en fait, devant une association statistique entre un facteur et un événement, de savoir si la relation ainsi observée est causale. En effet, il existe différents types d'associations statistiques qui n'ont pas le même sens.

En premier lieu, il ne faut pas oublier qu'une association statistique peut être fallacieuse, c'est-à-dire *due à un biais*, à une erreur quelconque ou au hasard. Ainsi n'est-il pas rare, par exemple, de constater que, pour une même pathologie, le pronostic est nettement plus défavorable pour les patients soignés en milieu hospitalier spécialisé que pour ceux traités en ville ; mais l'explication de la liaison observée entre évolution de la maladie et type de prise en charge médicale réside dans le fait que ce sont les malades initialement les plus gravement atteints qui vont à l'hôpital, alors que les cas bénins sont soignés par leur médecin traitant habituel.

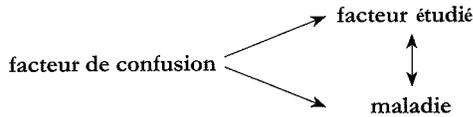
Un autre type d'erreur consiste à *interpréter une association « à l'envers »*. Il existe de nombreuses situations où le sens de la relation entre maladie et facteur de risque n'est pas évident. Par exemple, si on étudie le rôle iatrogène de certains médicaments : a-t-on eu telle maladie à la suite de la prise de ce médicament ? Ou, au contraire, a-t-on commencé à prendre ce médicament parce qu'on avait déjà les premiers signes de cette maladie ?.

Un autre type d'association est *l'association indirecte*. Dans un tel cas, une variable est liée à l'événement étudié, mais en fait ne joue un rôle que par l'intermédiaire d'une autre variable. Un exemple classique est celui de l'obésité et des cardiopathies ischémiques. Il existe une association forte entre obésité et incidence de la maladie ; en fait, cette association s'explique par le fait que l'obésité entraîne une augmentation de la pression artérielle : c'est l'hypertension qui est la cause de l'augmentation du risque, alors que l'obésité isolée ne modifie pas celui-ci. On peut schématiser cette association indirecte de la façon suivante :

**obésité → hypertension → maladie**

Un cas particulier de l'association indirecte est celle qui est due à un *facteur de confusion*. Ce type d'association est particulièrement fréquent en épidémiologie. Il se produit dans les circonstances suivantes : on observe une liaison entre un facteur dont on étudie le rôle et une maladie ; par ailleurs, il existe un autre facteur, le facteur de confusion, lui-même lié à la fois au facteur étudié et à la maladie. La présence du facteur de confusion peut produire l'association observée initialement, même si le facteur dont on étudie le rôle et la maladie

sont indépendants, selon le schéma :



Des exemples classiques de facteurs de confusion en épidémiologie des cancers professionnels sont l'âge ou le tabac, qui sont associés directement au risque de cancer et qui peuvent être également associés aux facteurs de risque professionnels qu'on souhaite étudier.

Il est important de souligner que, selon le sens de l'association entre les variables (association positive ou négative), l'effet de confusion peut provoquer un risque observé accru (*confusion* « positive ») ou diminué (*confusion* « négative »).

Il existe des méthodes statistiques qui permettent de prendre en compte un ou plusieurs facteurs de confusion et de les neutraliser. Encore faut-il avoir pensé à l'avance à l'existence des facteurs de confusion. Il est donc très important, pour étudier le rôle causal d'un facteur, d'être très soigneux dans le choix des variables à prendre en compte et dans l'analyse des biais susceptibles de se produire.

Cependant, on n'est jamais sûr d'avoir éliminé tous les tiers-facteurs. Il peut toujours exister un facteur inconnu dont on n'a pas tenu compte et qui explique la relation observée. *Pour affirmer une liaison causale, il faudrait faire une enquête expérimentale, autrement dit disposer de deux groupes absolument comparables, c'est-à-dire constitués par tirage au sort, un groupe étant exposé au facteur, l'autre non, et comparer dans chacun des groupes l'incidence de la maladie.* Cela est impossible dans la plupart des cas pour des raisons éthiques et pratiques : en épidémiologie, il est exceptionnel d'être dans une telle situation expérimentale. On est pratiquement toujours en situation d'observation, c'est-à-dire où l'enquêteur ne peut que tenir compte au mieux des circonstances du terrain, sans pouvoir agir sur les conditions d'exposition aux facteurs étudiés.

En l'absence de preuve expérimentale, on peut s'entourer d'un certain nombre de garanties qui peuvent permettre d'aboutir à une quasi-certitude. Les principaux arguments en faveur d'une relation causale sont les suivants :

- Séquence dans le temps : l'exposition au facteur présumé causal doit précéder l'apparition de la maladie ;
- Constance de l'association et reproductibilité : la relation facteur-maladie doit être retrouvée dans différentes populations et différentes conditions ;
- Force de l'association statistique : Plus une relation entre un facteur et une maladie est forte, plus il est difficile d'imaginer qu'un facteur de confusion inconnu puisse l'expliquer ;

- Existence d'une relation dose-effet ou exposition-effet : le risque de maladie augmente avec le niveau d'exposition ou la dose absorbée. Ce critère, quand on peut le vérifier, est un des meilleurs arguments en faveur de la causalité ;
- Effet d'une intervention supprimant le facteur de risque (ou diminuant l'exposition à ce facteur) : si le facteur joue un rôle causal pour la maladie, sa suppression dans la population (ou sa diminution) doit diminuer le risque de la maladie. Ce critère, quand on peut le vérifier, est également un des meilleurs arguments en faveur de la causalité ;
- Cohérence avec les connaissances actuelles : plausibilité biologique, acceptabilité scientifique.

Certains de ces critères sont de *nature logique* : séquence temporelle (critère absolument nécessaire), existence d'une relation dose-effet ou exposition-effet, effet de l'intervention ; d'autres sont de *nature statistique* (force de la relation). Les autres reposent plutôt sur le « *bon sens scientifique* » (constance, reproductibilité, cohérence avec les connaissances).

Il est important de souligner qu'il est presque impossible de retrouver tous les critères cités dans une seule étude épidémiologique. Notamment le critère de constance et de reproductibilité implique que ce n'est que lorsque plusieurs études dont les résultats partiels vont dans le même sens et se complètent que, finalement, il sera possible d'obtenir un consensus en faveur de l'existence d'une relation causale. Mais ce processus peut être long et requérir sur de nombreuses années.

## Mesures d'association entre facteur de risque et maladie

Une étude épidémiologique à visée étiologique a pour objectif principal de vérifier l'hypothèse d'une relation causale entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'un problème de santé. Elle se situe donc dans un contexte où l'on a de bonnes raisons de soupçonner l'existence d'un rôle causal du facteur étudié, généralement à la suite de premiers travaux de nature descriptive qui ont permis d'observer une association statistique, et/ou d'observations cliniques ou biologiques. Le but d'une enquête à visée explicative est de réunir le maximum d'arguments correspondant aux critères de causalité énumérés ; l'accumulation d'arguments de ce type finira par être suffisamment convaincante.

La nature du problème étudié et le contexte concret dans lequel se déroulera l'étude imposent le choix de modèles d'investigation sensiblement différents. Mais la méthode générale de tous les types d'enquête explicative est identique : *il s'agit toujours de comparer des groupes de sujets diversement exposés au facteur de risque soupçonné et, parmi lesquels, certains sont atteints de la maladie étudiée, d'autres non.*

Il est, en effet, impossible de juger du rôle causal éventuel d'un facteur en n'observant que des sujets atteints de la maladie : tel facteur peut être très fréquemment présent chez les malades mais, si on ne connaît pas sa fréquence chez les non-malades, on ne peut rien dire de son rôle (cette dernière fréquence peut, en effet, être aussi élevée chez les non-malades, voire plus). Il s'agit là d'une différence fondamentale entre approche clinique et épidémiologique : la première, qui ne travaille que sur des sujets malades, ne peut que soulever des hypothèses sur le rôle causal de certains facteurs, alors que la seconde, en comparant malades et non-malades, pourra infirmer ou valider ces hypothèses.

### **Notion de risque relatif**

Pour juger du fait que l'exposition au facteur étudié modifie l'incidence de la maladie, on utilise un concept épidémiologique appelé *risque relatif*, qui permet de comparer le risque dans des groupes de sujets soumis à des expositions différentes. Prenons un exemple où l'on veut comparer deux groupes de sujets, les uns étant exposés au facteur étudié, les autres ne l'étant pas. Le risque relatif est alors le rapport du risque dans le groupe exposé au risque dans le groupe non exposé.

$$RR = \frac{RE^+}{RE^-}$$

où  $RE^+$  est le risque chez les exposés et  $RE^-$  est le risque chez les non-exposés.

La valeur du risque relatif s'interprète de la façon suivante : si le facteur étudié ne joue pas un rôle causal (et qu'il n'y a pas de facteurs de confusion), il ne doit pas exister de différence de risque entre les sujets exposés et non exposés ; dans ce cas, le risque relatif doit être égal à 1 ; s'il est supérieur à 1, cela signifie que la présence du facteur entraîne une augmentation de la probabilité d'apparition de la maladie (ou une diminution de cette probabilité s'il est inférieur à 1). Un risque relatif de 3 (ou de 10) doit donc être interprété de la façon suivante : les sujets exposés au facteur de risque ont une probabilité 3 fois (10 fois) plus élevée d'avoir la maladie que les non-exposés. *Le risque relatif est donc la mesure du rôle étiologique du facteur de risque.* En réalité, la mesure du risque relatif repose sur des indices qui peuvent être légèrement différents selon le protocole précis de l'enquête épidémiologique, comme on le verra.

## **Le modèle de base des enquêtes étiologiques : l'enquête de cohorte**

Pour pouvoir établir les risques relatifs qui permettront de juger du rôle étiologique d'un facteur de risque, il faut recueillir les données entrant dans les calculs, c'est-à-dire les données d'incidence et d'exposition au facteur de risque étudié : c'est le rôle des enquêtes épidémiologiques, qui sont des

observations organisées dans la population, dont l'objectif est de recueillir les informations utiles tout en s'assurant que des biais et des facteurs de confusion ne viendront pas obscurcir l'interprétation des résultats.

Le type d'enquête le mieux adapté pour juger du rôle causal d'un facteur de risque est l'enquête dite de cohorte. Le principe en est simple. On définit, tout d'abord, la période d'observation dont la durée est généralement liée au délai susceptible de s'écouler entre le début de l'exposition et l'apparition de la maladie (parfois plusieurs années, voire des dizaines d'années). On choisit ensuite un groupe de sujets qui sont tous indemnes de la maladie étudiée au début de la période d'observation. Le groupe de sujets entrant sous observation fait l'objet, au début de la période, d'un recueil de données les concernant (notamment sur l'exposition au facteur de risque étudié, les facteurs de confusion possibles, l'absence de la maladie et de maladies associées).

Dans certains cas, il est possible de distinguer d'emblée, au sein de l'ensemble des sujets de l'étude, un groupe exposé au facteur de risque et un groupe non exposé (par exemple, les travailleurs soumis à une nuisance professionnelle et des sujets n'ayant jamais travaillé dans la même industrie, ou bien si le facteur de risque est une caractéristique biologique que certains sujets possèdent et d'autre pas). Dans d'autres cas, on ne fait pas de distinction entre les sujets du groupe observé, et ce n'est qu'à la fin de la période d'étude, grâce aux données recueillies individuellement sur les sujets, qu'on répartira ceux-ci en fonction du niveau d'exposition. Ce niveau d'exposition peut être exprimé de façon quantitative, qualitative ou semi-qualitative (non exposés, peu exposés, moyennement exposés, etc).

A la fin de la période d'observation, on dispose alors de toutes les données utiles pour calculer les risques relatifs : niveaux d'exposition et incidence dans les groupes comparés.

## Calcul du risque relatif

Le risque relatif RR est le rapport de deux risques entre deux populations, dont l'une est exposée au facteur étudié et l'autre non. La situation la plus habituelle est celle où les calculs sont réalisés à partir de « personnes-années », c'est-à-dire du nombre d'années de suivi de chaque sujet inclus dans la cohorte, entre le moment où il entre sous observation et celui où il en sort (soit parce qu'il est atteint, au cours de cette période, de la maladie étudiée ou qu'il décède, soit parce que le suivi de la cohorte est terminé). Par exemple, pour une cohorte suivie entre 1950 et 1980, un sujet inclus en 1950 et qui est toujours vivant et indemne de la maladie étudiée en 1980 aura contribué pour 30 personnes-années ; un sujet entré lui aussi en 1950 et qui a été atteint de la maladie en 1965 aura contribué pour 15 personnes-années. Le calcul du risque relatif est le suivant (Tableau 3-1) :

Tableau 3-1 Calcul du risque relatif

|                   | Non-exposé | Exposé<br>niveau 1 | Exposé<br>niveau 2 | ... | Exposé<br>niveau n |
|-------------------|------------|--------------------|--------------------|-----|--------------------|
| Nombre de malades | $M_0$      | $M_1$              | $M_2$              | ... | $M_n$              |
| Personnes-années  | $PA_0$     | $PA_1$             | $PA_2$             | ... | $PA_n$             |

$M_0$  et  $M_1$  sont les effectifs des nouveaux malades dans les groupes non-exposés et exposés, correspondant aux personnes-années  $PA_0$  et  $PA_1$ .

$$RR_1 = [M_1/PA_1]/[M_0/PA_0]$$

$$RR_2 = [M_2/PA_2]/[M_0/PA_0]$$

$$RR_n = [M_n/PA_n]/[M_0/PA_0]$$

Le rapport entre le nombre de malades et les personnes-années est appelé « taux » ; le risque relatif est ici le rapport entre le taux chez les exposés et les non-exposés. En l'absence de différence entre les groupes exposés et non exposés, le RR vaut 1. L'interprétation, par exemple, d'un RR de 1,8 est : les personnes exposées ont un risque multiplié par 1,8 d'être malades, comparées aux non-exposés.

Bien entendu, sur ce principe simple viennent éventuellement se greffer des méthodes de calcul du RR plus complexes, s'il existe des facteurs de confusion pour lesquels des données individuelles ont été recueillies, ou si l'on étudie non pas un, mais plusieurs facteurs de risque simultanément.

Lorsque, au sein du groupe des exposés, il existe des sujets exposés à des niveaux quantitatifs différents, il est très important de calculer des risques relatifs en fonction du niveau d'exposition : on pourra ainsi comparer le risque entre les non-exposés (qui constituent toujours le groupe de référence) et des sujets peu, moyennement, très exposés. L'existence d'une augmentation du risque relatif liée à l'augmentation de l'exposition ( $RR_n > \dots > RR_2 > RR_1$ ) permet de mettre en évidence une relation exposition-effet, ce qui est un argument fondamental en faveur d'un rôle causal du facteur de risque.

### Effet conjoint de plusieurs facteurs

Lorsqu'on est amené à tenir compte du rôle de plusieurs facteurs simultanément, on peut se poser d'autres questions. Il ne s'agit plus d'éliminer l'effet de certains facteurs pour étudier le rôle spécifique de l'un d'entre eux. On cherche, au contraire, à étudier l'effet conjoint de l'exposition simultanée à deux ou plusieurs facteurs de risque. Les variations de l'effet qui peuvent être dues à une exposition simultanée sont de deux types principaux :

- Effet additif : on dit que 2 facteurs ont un effet additif si l'effet de leur combinaison est la somme des effets de chacun d'eux isolément.

- Effet multiplicatif : on dit que 2 facteurs ont un effet multiplicatif si l'effet de leur combinaison est le produit des effets de chacun d'eux isolément.

### Enquête de cohorte « historique »

Le principal inconvénient de l'enquête de cohorte est le temps nécessaire pour l'obtention des résultats, qui est lié au *temps de latence* de la maladie (délai entre la première exposition au facteur de risque et apparition de la maladie). Dans le cas des maladies à long temps de latence, comme la plupart des cancers, on peut parfois utiliser, pour ne pas avoir à attendre des années (voire des décennies), une variante de l'enquête de cohorte appelée cohorte « historique », qui consiste à reconstituer rétrospectivement une cohorte à partir d'une date donnée dans le passé, et à suivre celle-ci jusqu'à une date ultérieure, elle-même passée (par exemple, du 1.1.1950 jusqu'au 31.12.1990).

Habituellement, une cohorte historique consiste à n'observer véritablement qu'un groupe de personnes exposées, *le groupe non exposé étant représenté par la population générale* pour laquelle on possède des données comparables. Ainsi, dans une cohorte historique, le suivi du groupe des sujets présents à la date de début permet de disposer, à la fin de la période, du nombre total de sujet concernés et du nombre de cas (décès ou incidence de la maladie). Lorsqu'on peut disposer de données équivalentes pour la population générale et pour la même période, il est donc possible de comparer la mortalité ou l'incidence chez les exposés (les sujets de la cohorte) et les non-exposés (la population générale).

Il semblerait à première vue que la solution « cohorte historique » soit meilleure, car elle permet d'avoir rapidement les résultats recherchés. Elle a, cependant, deux inconvénients majeurs :

- la connaissance des expositions aux facteurs de risque étudiés est ordinairement de moins bonne qualité, car elles sont anciennes donc difficiles à retrouver et souvent imprécises, alors que le recueil de données pour une étude « contemporaine » peut être planifié soigneusement ;
- la comparaison entre la cohorte et la population générale de référence peut être problématique, pour des raisons diverses (voir plus loin : *Healthy Worker Effect*).

De toutes façons, la cohorte historique n'est pas toujours possible ; deux conditions sont, en effet, nécessaires :

- pouvoir reconstruire a posteriori la cohorte, c'est-à-dire toutes les personnes concernées par l'exposition au début du suivi (c'est le groupe exposé) ;
- disposer des données concernant l'incidence de la maladie ou la mortalité dans le groupe exposé et dans la population de référence (considérée comme le groupe non exposé).

Ces deux conditions ne sont réunies que dans certaines circonstances. C'est habituellement en milieu professionnel (travailleurs d'une entreprise) qu'il

est possible de reconstituer une cohorte à partir des fichiers du service du personnel, des archives de la société, etc. On considère, dans ce cas, des personnes présentes dans l'entreprise au début du suivi. La cohorte reconstituée, il faut identifier tous les sujets ayant présenté la maladie étudiée pendant la période écoulée entre le début et la fin du suivi, et disposer des données d'incidence ou de mortalité de cette maladie pour la population de référence. En pratique, cela limite les études de cohorte historique à la prise en compte de maladies se traduisant par un décès car, dans de nombreux pays, seules les données de mortalité sont enregistrées de façon permanente et exhaustive à l'échelle de la population générale. A partir de cet enregistrement systématique, on peut retrouver tous les cas de décès survenus dans la cohorte et disposer des taux de mortalité pour cette maladie, dans la population de référence, permettant de calculer le risque relatif. Signalons cependant que pour les études sur les cancers, certaines régions ou pays disposent de « registres » couvrant toute la population depuis très longtemps et peuvent donc entreprendre des études de cohorte historique concernant l'incidence des cancers.

### ***Analyse du risque dans une cohorte historique***

Deux types d'analyse du risque sont habituellement effectués dans une cohorte historique.

*Analyse interne* Schématiquement, il s'agit d'analyser l'association entre des variables d'exposition au facteur de risque et le risque de maladie (incidence ou décès), en comparant des groupes de sujets qui appartiennent tous à la même cohorte. L'indice d'association utilisé est dans ce cas le risque relatif, tel qu'il a été défini plus haut. Habituellement, il est nécessaire de prendre en compte plusieurs variables simultanément (facteurs d'intérêt, facteurs de confusion potentiels) et on utilise des méthodes statistiques d'analyse multivariée (le plus fréquemment, on utilise dans ce contexte la régression de Poisson).

*Analyse externe* Il s'agit ici de comparer le risque de maladie (incidence ou décès) dans la cohorte avec celui d'une population de référence, extérieure à la cohorte. On ne peut alors calculer un risque relatif, car certaines données nécessaires ne sont pas disponibles pour la population de référence. Les comparaisons portent dans ce cas sur des rapports standardisés de mortalité (ou d'incidence), appelés SMR ou SIR, de l'anglais : *Standardised Mortality (Incidence) Ratio*. Pour cela, on calcule dans un premier temps le nombre attendu de cas, qui est le nombre qu'on aurait dû observer si les taux de mortalité (d'incidence) dans la cohorte avaient été les mêmes que ceux de la population générale prise comme référence, en fonction du sexe, des classes d'âge et des années d'observation concernées par l'étude. Le SMR (SIR) est le rapport du nombre effectivement observé de décès (de cas) pour une cause donnée au nombre attendu. Pour des raisons de commodité de lecture, on

multiplie habituellement par 100 le rapport ainsi obtenu, ce qui permet d'exprimer les comparaisons en pourcentage. Lorsqu'un SMR (SIR) est supérieur à 100, on parle de surmortalité (surincidence) pour la cause considérée dans la cohorte par rapport à la population de référence ; lorsque le SMR (SIR) est inférieur à 100, on parle de sous-mortalité (sous-incidence) pour la cause considérée dans la cohorte par rapport à la population de référence.

### Le « *healthy worker* » effect

Un problème souvent évoqué dans les études de cohorte est la comparabilité de la cohorte et de la population générale de référence, pour les facteurs autres que l'exposition d'intérêt. En milieu professionnel, ce problème est décrit sous le terme d'« effet du travailleur en bonne santé » ou *healthy worker effect* (HWE). En effet, on observe, dans de nombreuses cohortes professionnelles, une mortalité toutes causes inférieure à celle de la population générale ; ceci reflète le fait que les populations de travailleurs ne sont pas strictement comparables à la population générale du même âge et du même sexe, en particulier puisque ne sont embauchés dans une entreprise que des individus en assez bonne santé pour travailler. En général, ce *biais de sélection* diminue avec la durée de suivi (temps écoulé depuis l'embauche), et la mortalité toutes causes de travailleurs après 15 ans de suivi est très proche de celle de la population générale.

Afin de remédier à ce problème, on effectue dans nombre d'études de cohorte des comparaisons internes à la cohorte (exposés/non-exposés et par niveau d'exposition), puisque les travailleurs d'une même entreprise sont généralement sélectionnés d'une manière comparable. Une autre approche consiste à choisir une population de référence externe comparable à la cohorte étudiée. Ainsi, il est recommandé d'utiliser la population de la zone géographique où est implantée l'usine où est constituée la cohorte, de préférence à la population nationale, car les taux de mortalité sont généralement plus proches au sein de la même zone ; cependant, le choix d'une population de référence locale, si elle permet d'atténuer souvent les différences socio-économiques et de modes de vie entre les populations comparées, ne permet pas de prendre en compte le HWE. C'est pourquoi il est toujours utile de procéder à des analyses du risque par des comparaisons internes à la cohorte, selon les niveaux d'exposition au sein de celle-ci.

Un phénomène de sélection voisin du HWE concerne les travailleurs de « courte durée ». Il s'agit de personnes ayant eu un emploi bref (quelques jours ou semaines ou mois) dans l'entreprise qui constitue la cohorte. Ces sujets ont souvent un comportement « social » différent de celui des travailleurs de « longue durée », notamment vis-à-vis de la santé, et sont habituellement plus fréquemment fumeurs ou buveurs, ce qui se traduit par des risques plus élevés de cancers respiratoires et digestifs, du fait de ces facteurs de risque. C'est pourquoi il est habituel, dans les études de cohorte, soit de ne pas inclure

les travailleurs de courte durée (la cohorte n'étant composée que des sujets ayant eu une durée d'emploi minimale), soit de procéder à des analyses avec et sans ces sujets.

Le HWE est un phénomène complexe. Outre l'effet de sélection initiale à l'embauche (travailleurs a priori en bonne santé), une autre de ses composantes, appelés *healthy survivor effect*, pose souvent de difficiles problèmes d'analyse : en effet, si le facteur de risque étudié est bien la cause d'un surcroît de maladie ou de décès, les travailleurs affectés aux postes exposés aux niveaux les plus élevés ont une plus forte probabilité de quitter la cohorte plus précocement (par incapacité de travailler ou par décès). De ce fait, leur niveau *cumulé* d'exposition au facteur de risque, qui est le produit du niveau moyen par la durée d'exposition, sera plus faible puisqu'ils auront finalement été exposés moins longtemps, ce qui peut rendre difficile la mise en évidence d'une relation exposition-effet.

## L'enquête cas-témoins

Lorsque, pour une ou plusieurs des raisons citées plus haut, une enquête de cohorte n'est pas réalisable, on peut utiliser un modèle alternatif, théoriquement moins bien adapté à l'analyse d'une relation causale, mais qui peut être une méthode excellente quand elle est bien utilisée : l'enquête cas-témoins. Il est également fréquent qu'une enquête cas-témoins soit réalisée parmi les sujets inclus dans une cohorte, en complément de l'analyse classique de celle-ci : en effet, une enquête cas-témoins inclut un plus petit nombre de sujets qu'une enquête de cohorte, et il est alors parfois possible de recueillir des données plus nombreuses et plus précises sur les sujets de l'enquête cas-témoins (tabagisme, par exemple) dont on ne peut disposer pour tous les sujets de la cohorte : on parle alors d'enquête cas-témoins au sein d'une cohorte.

Le principe d'une enquête cas-témoins est schématiquement le suivant. Il s'agit de sélectionner un groupe de sujets atteints de la maladie étudiée : les cas (supposés représentatifs, pour l'exposition au facteur de risque, de l'ensemble des malades ayant cette pathologie), et un (ou plusieurs) groupe(s) de sujets indemnes de cette maladie : les témoins (supposés représentatifs pour l'exposition au facteur de risque de la population dont sont issus les cas). Pour chacun des sujets de l'enquête, on va rechercher des informations concernant l'exposition aux facteurs de risque (et aux facteurs de confusion éventuels) dans leur passé. Pour cette raison, on appelle souvent ces enquêtes des enquêtes rétrospectives, car l'événement étudié – la maladie – est déjà survenu quand on cherche l'exposition antérieure au facteur de risque. On va ensuite comparer l'exposition au facteur de risque chez les cas et chez les témoins.

Dans ce type d'enquête, l'épidémiologiste fixe au départ, arbitrairement, l'effectif des groupes de cas et de témoins (on peut sélectionner un témoin par

cas ; parfois, pour des raisons qui tiennent aux tests statistiques à effectuer, on a intérêt à choisir un plus grand nombre de témoins, mais rarement plus de 3 ou 4 pour un cas). Afin de faciliter la prise en compte des facteurs de confusion dans l'analyse, on peut « appairer » les témoins aux cas, notamment sur l'âge (à un cas d'un âge donné, on apparie un témoin de même âge).

Si certaines conditions sont vérifiées :

- groupe des cas représentatif, pour l'exposition au facteur de risque, des personnes atteintes de la maladie,
- groupe témoin représentatif, pour l'exposition au facteur de risque, de la population dont sont issus les cas,

il est alors possible d'estimer l'augmentation de la probabilité d'avoir la maladie quand on est exposé au facteur de risque (c'est-à-dire le risque relatif) sans connaître l'incidence, mais en comparant la fréquence de l'exposition chez les malades (les cas) et les non-malades (les témoins). On démontre que, dans ces conditions, on peut estimer une valeur du risque relatif appelée odds-ratio (OR).

Les données réunies par l'enquête permettent de dresser le tableau suivant (Tableau 3-2) et de calculer le OR :

**Tableau 3-2 Calcul du odds-ratio**

|         | Exposé | Non-exposé | Calcul                     |
|---------|--------|------------|----------------------------|
| Cas     | a      | b          |                            |
| Témoins | c      | d          | $OR = (a/b)/(c/d) = ad/bc$ |

Le OR s'interprète comme un risque relatif : si  $OR = 1$ , il n'y a pas d'association entre la maladie et l'exposition au facteur de risque ; si  $OR = 2$  par exemple (ou 0,5), on dit que le risque de maladie parmi les exposés est deux fois plus élevé (ou deux fois plus faible) que parmi les non-exposés. On peut remarquer que si l'on a deux fois plus de témoins (par exemple) les effectifs c et d sont multipliés par 2 et le OR ne change pas.

Comme pour les enquêtes de cohorte, il est possible de calculer des OR en fonction du niveau d'exposition, pour chercher à mettre en évidence une relation exposition-effet, et il existe des méthodes statistiques permettant de tenir compte de plusieurs variables, notamment des facteurs de confusion éventuels. La méthode de référence est la régression logistique.

## Significativité et puissance statistiques

Les indices épidémiologiques sur lesquels repose l'interprétation des résultats en termes de causalité (RR, SMR et SIR, OR) s'interprètent tous de la même façon, en comparant la valeur obtenue à la valeur 1 (ou 100 pour le SMR et le SIR), qui est la valeur signifiant qu'il n'existe pas d'association entre le facteur de risque et la maladie étudiés. Il s'agit cependant de variables aléatoires soumises aux lois de la fluctuation statistique. C'est pourquoi seules les valeurs qui diffèrent « significativement » de 1 (100) sont retenues pour l'interprétation des résultats. La significativité statistique d'un indice est souvent présentée sous la forme de son intervalle de confiance à 95 %. Cet intervalle, déterminé par une limite inférieure et une limite supérieure, mesure la précision de l'estimation de l'indice utilisé et donne la fourchette dans laquelle on peut le situer. Si l'intervalle de confiance contient la valeur 1 (100), l'indice n'est pas significativement différent de 1 (100), c'est-à-dire que l'exposition au facteur étudié n'est pas significativement associée à la maladie ou que la mortalité dans une cohorte n'est significativement différente de celle de la population de référence. Le tableau 3-3 donne quelques exemples pour des SMR (qui seraient de même nature pour des RR ou des OR).

**Tableau 3-3 Interprétation des SMR et intervalles de confiance**

| Exemple | Observé | Attendu | SMR | IC à 95 % | Significativité       |
|---------|---------|---------|-----|-----------|-----------------------|
| a       | 6       | 2,9     | 207 | 75-450    | non significatif (NS) |
| b       | 30      | 14,5    | 207 | 139-295   | significatif          |
| c       | 20      | 14,5    | 137 | 84-213    | non significatif (NS) |
| d       | 15      | 2,9     | 517 | 289-853   | significatif          |
| e       | 5       | 10,0    | 50  | 16-117    | non significatif (NS) |
| f       | 25      | 50,0    | 50  | 32-74     | significatif          |

La significativité statistique d'un SMR (SIR, RR, OR) dépend de deux paramètres :

- La taille des effectifs analysés : les exemples a et b montrent que seul le deuxième SMR est significatif, alors que les SMR ont la même valeur (207). Ceci est dû au fait que l'exemple b fait intervenir des effectifs plus importants. Il en est de même pour les exemples e et f, la sous-mortalité n'étant significative que dans le deuxième cas, où les effectifs sont les plus élevés.
- L'importance de l'écart à la valeur 100 : elle apparaît clairement dans les exemples b et c. Les nombres attendus sont identiques (14,5), mais seul le premier SMR (207) est significatif, le second étant plus proche de 100. De

plus, les exemples a et d illustrent clairement le fait que, lorsque les nombres attendus sont faibles (2,9), un SMR peut malgré tout être significatif s'il est suffisamment élevé (517).

Les exemples du tableau 3-3 illustrent la notion de puissance statistique, qui est l'aptitude à mettre en évidence une différence statistiquement significative quand il existe réellement une différence dans la population étudiée. Elle dépend de l'effectif analysé, toutes choses égales par ailleurs, comme on vient de le voir (exemples a et b ; e et f). Elle dépend aussi de la force étiologique du facteur de risque, un facteur ayant un effet puissant donnant plus facilement des résultats significatifs, toutes choses égales par ailleurs (exemple d, nettement significatif malgré un faible effectif).

*La puissance d'une étude est un élément déterminant de sa validité et de son apport informationnel* : la comparaison des exemples a et b montre bien qu'une étude peut s'avérer négative (ne mettant pas en évidence de résultat significatif) uniquement parce que sa puissance est insuffisante. Il faut donc se garder de considérer que la simple absence d'un excès de risque significatif signifie obligatoirement que le facteur de risque étudié n'a pas d'effet : il est possible que simplement l'étude considérée n'ait pas la puissance suffisante pour mettre en évidence un tel excès.

Afin de fixer des ordres de grandeur, on a calculé certains paramètres de puissance d'une enquête épidémiologique dans diverses situations. En effet, toutes choses égales par ailleurs, la puissance d'une étude sera d'autant plus faible que le risque relatif et le nombre de cas de cancers attendus (nombre obtenu en tenant compte de la taille de la cohorte et de la fréquence des cas dans la population de référence), sont peu élevés. Les tableaux 3-4 et 3-5 illustrent ce problème : le premier montre quel est, selon le nombre de cas attendus dans une cohorte, le risque relatif minimum susceptible d'être détecté lorsqu'on fixe la puissance au niveau conventionnel de 80 % (c'est-à-dire qu'on a 80 % de chance de mettre en évidence un excès significatif) ; le second montre la puissance effective d'une étude selon le nombre de cas « attendus » et selon le risque relatif véritable dans la population.

Il est donc nécessaire de se référer aux ordres de grandeur cités pour interpréter les résultats « négatifs » (c'est-à-dire se traduisant par l'absence d'un risque observé significativement augmenté en association avec l'exposition aux fibres) dans les études analysées dans ce rapport.

Si l'incidence des cancers du poumon et des mésothéliomes est du même ordre de grandeur dans les pays industrialisés où se situent les cohortes prises en compte dans ce rapport, un problème particulier se pose pour l'interprétation des résultats concernant les cancers des voies aéro-digestives supérieures, du fait de très grandes différences d'incidence selon les pays. S'ils sont relativement rares dans la plupart des pays, les pays européens de langue latine présentent une situation particulière, comme le montre le tableau 3-6, où figurent les taux d'incidence observés dans différents pays.

**Tableau 3-4 Risque relatif minimum détectable en fonction du nombre de cas attendus pour une puissance de 80 % et un risque  $\alpha$  5%**

| Nb. de cas attendus | RR   |
|---------------------|------|
| 1                   | 5,52 |
| 2                   | 3,95 |
| 3                   | 3,03 |
| 4                   | 2,84 |
| 5                   | 2,50 |
| 10                  | 1,92 |
| 15                  | 1,79 |
| 20                  | 1,67 |
| 30                  | 1,51 |
| 40                  | 1,45 |
| 50                  | 1,39 |
| 100                 | 1,27 |

**Tableau 3-5 Puissance (en pourcentage) en fonction du nombre de cas attendus et du risque relatif**

| Nb de cas attendus | RR = 1,5 | RR = 2 | RR = 3 |
|--------------------|----------|--------|--------|
| 1                  | 7        | 14     | 35     |
| 2                  | 8        | 21     | 55     |
| 3                  | 17       | 39     | 79     |
| 4                  | 15       | 41     | 84     |
| 5                  | 22       | 54     | 93     |
| 10                 | 43       | 84     | 100    |
| 15                 | 49       | 92     | 100    |
| 20                 | 60       | 97     | 100    |

En 1990, l'incidence annuelle des cancers du larynx chez les hommes était, en Italie et en France, environ le double de l'incidence observée dans la plupart des autres pays européens et aux États-Unis. Pour la même période, l'incidence annuelle des cancers de la cavité buccale et du pharynx chez les hommes était en France beaucoup plus élevée que dans le reste de l'Europe et aux États-Unis. Il apparaît donc que la puissance des études concernant les cancers des voies aéro-digestives supérieures peut être variable selon les pays, le nombre de cas attendus (donc la puissance) pouvant être nettement différent pour des cohortes de taille voisine, ce qui doit être considéré lorsqu'on examine les résultats concernant les différentes cohortes prises en compte dans ce rapport.

**Tableau 3-6 Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Taux d'incidence annuels masculins pour 100 000 standardisés sur la population-type mondiale dans quelques pays (1990). Source : IARC**

| Pays            | Larynx | Cavité buccale et pharynx |
|-----------------|--------|---------------------------|
| France          | 15,6   | 35,1                      |
| Italie          | 10,1   | 16,7                      |
| États-Unis      | 7,2    | 8,1                       |
| Canada          | 6,3    | 13,0                      |
| Allemagne       | 5,5    | 17,1                      |
| Danemark        | 5,5    | 9,9                       |
| Grande-Bretagne | 4,4    | 5,7                       |
| Finlande        | 3,3    | 7,5                       |
| Norvège         | 3,1    | 8,0                       |
| Suède           | 2,5    | 6,8                       |

## Prise en compte du temps

Les cancers provoqués par l'exposition à des facteurs environnementaux se déclenchent après un temps de latence long. Ce temps de latence est variable selon les cancers ; ainsi, pour les cancers du poumon, on admet qu'un temps de latence minimal de 10 ans est nécessaire. Ceci doit être pris en compte lors de l'analyse, pour deux raisons.

Un cancer qui survient chez un sujet avant que le temps de latence entre le début de l'exposition et la survenue du cancer soit écoulé ne pourra pas être imputé au facteur environnemental étudié. Il est donc habituel de ne pas prendre en considération les cas de cancer survenus avant une période de latence suffisante entre la date du début de l'exposition et celle de la survenue du cancer.

Pour la même raison, on admet que l'exposition au facteur de risque étudié ne peut être la cause d'un cancer avant une durée suffisante pour que l'effet cancérigène puisse s'exprimer. C'est pourquoi on ne tient pas compte des expositions qui ont eu lieu dans la période (dont la définition est variable selon les cancers) qui précède la survenue du cancer, en procédant à un « décalage » des variables d'exposition (*lagging* en anglais).

On doit également considérer que le facteur de risque étudié peut se comporter comme un cancérigène complet, comme un facteur initiateur ou comme un facteur promoteur. La période pertinente à prendre en compte pour juger d'un effet cancérigène n'est pas la même selon le rôle du facteur, et on peut vouloir analyser de façon privilégiée des expositions précoces ou plus tardives.

C'est pourquoi il est habituel de définir des fenêtres temporelles d'exposition, et d'analyser les risques en fonction des expositions survenues à différents moments (les 10 premières années après le début de l'exposition, les expositions survenues 20 ans après le début, etc).

## **Description des études épidémiologiques sur l'exposition aux fibres de substitution**

### **Études prises en compte**

Parmi les études prises en compte, les plus informatives ont été réalisées dans des cohortes de travailleurs du *secteur de la production* de fibres artificielles. En effet, comme on l'a vu, ce n'est que dans ce contexte qu'il est possible de disposer de groupes de travailleurs qui n'ont été exposés qu'à un seul type de fibres et d'évaluer les niveaux d'exposition aux fibres de ces travailleurs. Il faut cependant noter que les niveaux d'exposition aux fibres dans l'industrie de production ont été assez faibles.

Les études sont du type cohorte ou cas-témoins au sein d'une cohorte. Certaines études cas-témoins ont été réalisées parallèlement à une étude de cohorte. D'autres études cas-témoins ne concernent qu'une sous-cohorte incluse dans une étude de cohorte plus vaste, ou des cohortes ne faisant pas l'objet d'une analyse de cohorte spécifique. Les études sont présentées selon le type de fibre :

- fibres de roche et de laitier, ces deux types étant indiscernables,
- fibres de verre (à l'exclusion des fibres en filament continu),
- filaments continus,
- fibres de céramique.

Les deux principales études de cohorte publiées incluent des sous-cohortes correspondant à des usines dont la production est différente (fibres fabriquées à partir de roche, de laitier ou de verre, fibres de verre en filament continu). Présentées d'abord globalement, ces études sont ensuite analysées dans les différentes sections de ce chapitre.

Très peu d'études concernent d'autres types de fibres que ceux évoqués ci-dessus. Une seule étude de cohorte portant sur les travailleurs exposés à la wollastonite est disponible. Concernant les fibres d'origine organique, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées aux travailleurs exposés à la cellulose. Cependant, ces études n'ont pas été prises en compte dans la synthèse car aucune information n'est fournie sur l'exposition aux fibres de cellulose. Toute interprétation des résultats par rapport à un effet potentiel des fibres elles-mêmes était donc impossible. En revanche, deux études sur les

travailleurs de la canne à sucre ont été prises en compte. Bien que les fibres issues de la canne à sucre ne soient pas utilisées comme substitut à l'amiante, ces études sont toutefois les seules qui peuvent donner quelques informations sur les effets de fibres d'origine organique.

Deux études portant sur des travailleurs impliqués dans l'utilisation de fibres artificielles ont été examinées. Il n'est pas possible dans ces études de connaître le type de fibre auquel ont été exposés les travailleurs.

Deux études cas-témoins en population générale ont été également prises en compte. Ces études ne permettent pas non plus de différencier les expositions en fonction du type de fibre.

Certaines études qui sont en cours depuis longtemps ont fait l'objet de publications successives. Habituellement, nous avons utilisé la publication disponible la plus récente, en faisant parfois des emprunts à des publications plus anciennes quand elles comportent des résultats qui ne sont pas repris par la suite.

## Industrie de production

### Études concernant plusieurs types d'industrie

#### *Étude multicentrique américaine (étude C.M. USA)<sup>1</sup>*

Une étude de cohorte a été mise en place dans 15 usines aux États-Unis (Marsh *et al.* 1990, 1996) (Tableau 3-7A et B). La section laine de roche et laine de laitier, qui a récemment été suivie de 1945 jusqu'en 1989, comprend 3 478 travailleurs de six usines, correspondant à 88 000 personnes-années. La cohorte N comprend 3 035 travailleurs de cinq usines employés pendant au moins un an entre 1945 et 1986 (68 517 personnes-années) ; la cohorte O correspond aux travailleurs de l'usine 17 (443 sujets) employés pendant au moins un an entre 1945 et 1963 (14 257 personnes-années). La section laine de verre comprend 11 380 travailleurs de huit usines (Tableau 3-10). La section filament continu comprend 3 435 travailleurs de trois usines, dont deux produisent aussi de la laine de verre (Tableau 3-11).

La période d'emploi des travailleurs dans les usines de laine de verre et de filaments continus est d'au moins un an entre 1945 et 1963 ; les sujets ont été suivis jusqu'en 1985. La répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche est donnée ci-dessous (Tableau 3-7B).

L'évaluation de l'exposition aux fibres et à neuf autres agents, y compris l'amiante, dans les cinq usines de la cohorte N de la section laine de roche et laine de laitier a fait l'objet d'une étude détaillée prenant en compte les

1. C.M. USA : Cohorte multicentrique américaine.

Tableau 3-7A Industrie de production de fibres — Laine de roche et laine de laitier

| Étude                    | Pays                                   | Restrictions | Réf.               | Usines | Salariés | Personnes-années | Période d'emploi             | Suivi ; % succès   | Commentaires  |
|--------------------------|--|--------------|--------------------|--------|----------|------------------|------------------------------|--------------------|---|
| C.M. USA <sup>1</sup>    | États-Unis                             | —            | Local,<br>National | 6      | 3 478    | 82 774           | 1945-78<br>1 an <sup>3</sup> | 1945-90 ;<br>100 % | Évaluation détaillée de l'exposition sur 3 035 salariés de 5 usines |
| C.M. Europe <sup>2</sup> | Danemark, Norvège,<br>Suède, Allemagne | —            | National           | 7      | 4 912    | 114 228          | 1940-77<br>1 an <sup>3</sup> | 1940-91 ;<br>98 %  |   |

1 : Marsh *et al.* 1996 — 1990. Enterline *et al.* 1987 — 1984 — 1983.

2 : Boffetta *et al.* 1997 — 1995 — 1992. Simonato *et al.* 1987 — 1986. Olsen *et al.* 1986. Claude and Frentzel-Beyme 1986. Andersen and Langmark 1986. Westerholm and Bolander 1986. Plato *et al.* 1995. Saracci *et al.* 1984.

3 : Durée minimum d'emploi.

Tableau 3-7B Répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche dans la cohorte C.M. USA

| Étude                                    | Temps écoulé depuis l'embauche |           |                |
|--|--------------------------------|-----------|----------------|
|  | 1-19 ans                       | 20-29 ans | 30 ans et plus |
| <b>C.M. USA — Laine de roche/laitier</b> |                                |           |                |
| Cohorte N                                | 44 090                         | 14 636    | 9 791          |
| Cohorte O                                | 7 345                          | 3 531     | 3 381          |
| <b>C.M. USA*</b>                         |                                |           |                |
| Laine de verre + filaments continus      | 250 294                        | 99 078    | 36 552         |

\* Enterline 1987.

caractéristiques de la production et les données disponibles d'hygiène industrielle. Cette évaluation a donné lieu à des estimations quantitatives ou qualitatives, selon la période, l'usine et les départements, permettant ainsi de disposer d'une évaluation rétrospective des expositions au niveau individuel (les résultats détaillés ne sont pas encore disponibles).

Une étude cas-témoins a également été conduite dans la cohorte laine de roche et laine de laitier sur 78 cas de cancer du système respiratoire, et 132 témoins décédés appariés aux cas sur l'âge et l'ethnie. Pour chaque sujet, un entretien téléphonique ou un questionnaire postal adressé à un membre de la famille a permis d'appréhender la consommation de tabac et l'histoire professionnelle complète du sujet. Le taux de réponse était de 96 % et 88 %, respectivement chez les cas et les témoins.

### *Étude multicentrique européenne (étude C.M. Europe)<sup>2</sup>*

Une étude de cohorte a été établie dans les années 1970 au CIRC à Lyon (Boffetta *et al.* 1995, 1997). Elle comprend les travailleurs de 13 usines situées dans sept pays d'Europe, employés entre la date de début de production (qui varie entre le début des années trente et la fin des années quarante) et 1977. Le nombre total de travailleurs dans la cohorte est de 22 002. Cependant, une grande partie des travailleurs a été employée pendant moins d'un an ; ces travailleurs ont une mortalité augmentée par rapport aux autres membres de la cohorte et peuvent induire un biais de sélection. C'est la raison pour laquelle ils ont été exclus de la plupart des analyses récentes. Si on se limite aux travailleurs ayant une durée d'emploi de plus d'un an, la cohorte comprend 4 912 travailleurs dans sept usines de laine de roche situées au Danemark, en Norvège, en Suède et en Allemagne (114 000 personnes-années), 6 936 travailleurs dans cinq usines de laine de verre situées en Finlande, en Norvège, en Suède, au Royaume-Uni et en Italie (168 000 personnes-années), et 1 940 travailleurs (35 000 personnes-années) dans deux usines de filaments de verre au Royaume-Uni et en Italie (l'usine italienne est la même que celle dans la cohorte de fibres de verre) (Tableau 3-7A, 3-10 et 3-11). La répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche est présentée dans le tableau 3-7C.

Certaines usines de laine de roche ont aussi produit de la laine de laitier pendant des périodes relativement courtes. Le suivi de mortalité couvre la période du début d'emploi jusqu'à 1990 ou 1991 (sauf pour l'usine de filament du Royaume-Uni : 1984) ; un suivi d'incidence des cancers a également été mis en place dans les quatre pays nordiques.

Il n'y a pas de données fiables sur les niveaux d'exposition rétrospective aux fibres ou à d'autres agents. Les niveaux des fibres dans les usines de laine de roche et laine de verre à la fin des années 1970 étaient inférieurs à 1 f/ml et,

2. C.M. Europe : Cohorte multicentrique européenne.

**Tableau 3-7C Répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche dans la cohorte C.M. Europe**

|   | Temps écoulé depuis l'embauche |           |                |
|---|--------------------------------|-----------|----------------|
|   | 1-19 ans                       | 20-29 ans | 30 ans et plus |
| <b>C.M. Europe - laine de roche/laitier</b> |                                |           |                |
| durée d'emploi < 1 an                       | 87 580                         | 14 448    | 2 952          |
| durée d'emploi ≥ 1 an                       | 81 557                         | 22 603    | 10 066         |
| <b>C.M. Europe - laine de verre</b>         |                                |           |                |
| durée d'emploi < 1 an                       | 18 818                         | 3 714     | 1 552          |
| durée d'emploi ≥ 1 an                       | 116 074                        | 31 827    | 19 771         |
| <b>C.M. Europe - filaments continus</b>     |                                |           |                |
| durée d'emploi < 1 an                       | 24 387                         | 1 365     | 0              |
| durée d'emploi ≥ 1 an)                      | 31 131                         | 3 881     | 281            |

dans la plupart des cas, inférieurs à 0,1 f/ml ; les niveaux dans les usines de filaments étaient d'un ordre de grandeur plus faible. Deux méthodes ont été appliquées pour estimer l'exposition aux fibres dans le passé :

- Division de la période de production en trois phases technologiques avec un niveau d'exposition aux fibres décroissant (pour la production de laine de roche et laine de verre seulement) :
  - phase ancienne, pendant laquelle 1) les fibres étaient produites dans des locaux fermés où les travailleurs entraient pour les découper et les extraire, et 2) il n'y avait pas d'utilisation de liants (cette phase n'a pas eu lieu dans toutes les usines et en général couvre une petite proportion des personnes-années) ;
  - phase intermédiaire pendant laquelle ni les conditions de la phase ancienne ni celles de la phase récente n'étaient satisfaites ;
  - phase récente, pendant laquelle les méthodes modernes de production à cycle continu étaient mises en place.
- Mise au point d'un modèle mathématique du niveau annuel des fibres dans les usines de laine de roche (Krantz *et al.* 1991), basé sur des mesures prises à la fin des années 1970 ainsi que sur cinq facteurs de correction (niveau de production, diamètre des fibres, ventilation, ..., niveau de contact manuel avec les fibres pendant la production).

Très peu d'informations sont disponibles dans cette étude sur l'exposition à d'autres cancérogènes connus ou potentiels ; il y a eu une exposition limitée à l'amiante dans la plupart des usines ; le laitier utilisé pendant une courte période dans l'usine danoise contenait de l'arsenic ; il y a eu exposition possible au formaldéhyde dans quelques usines. L'usine allemande semble cependant être différente des autres, à cause de la présence de lignes parallèles de production, en particulier la production de matériaux isolants en liège,

avec une exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et une exposition à l'amiante probablement plus importante qu'ailleurs.

Les résultats propres à chaque pays de cette étude ont fait l'objet d'articles spécifiques. On peut citer, en particulier, une analyse spécifique concernant un groupe de travailleurs exposés à des fibres ultra-fines dans l'usine anglaise de laine de verre (Gardner *et al.* 1988) ainsi qu'une analyse d'incidence des cancers dans les usines suédoises. Cette analyse a utilisé une modification du modèle mathématique d'exposition aux fibres dans le passé, qui prend en compte le département de travail (Plato *et al.* 1995).

## Études spécifiques laine de roche et laine de laitier

### Étude cas-témoins américaine

Une étude cas-témoins (Wong *et al.* 1991) sur le cancer du poumon a été menée dans neuf usines américaines de laine de laitier, dont quatre sont aussi incluses dans l'étude C.M. USA (Tableau 3-8). Soixante et un décès par cancer du poumon ont été identifiés parmi 4 841 travailleurs suivis entre 1970 et 1989. Seulement 55 cas ont été inclus dans l'étude. Les témoins (N = 98) ont été choisis parmi les autres travailleurs décédés et appariés aux cas sur l'âge, l'usine et l'ethnie.

Tableau 3-8 Études cas-témoins dans la cohorte C.M. USA — Laine de laitier

| Étude      | Usines | Cas                  | Témoins    | Critères d'appariement | Période | % de succès Sources d'information      | Commentaires                            |
|------------|--------|----------------------|------------|------------------------|---------|--|---|
| Américaine | 9      | 55 cancers du poumon | 98 décédés | Age-race-usine         | 1970-89 | 90 Interviews des familles et fichiers | 4 usines incluses dans l'étude C.M. USA |

Wong *et al.* 1991.

Le niveau d'exposition aux fibres de chaque emploi a été estimé à partir de mesures prises dans les années 1970 (0-0,25 f/ml). L'exposition cumulée aux fibres des cas et des témoins a été calculée à partir de ces données. Une interview sur le tabagisme et l'histoire professionnelle en dehors de l'industrie des fibres a également été réalisée auprès des familles. Il n'y a pas eu de mesure d'exposition à d'autres agents professionnels.

### Niveaux d'exposition dans les usines de laine de roche et laine de laitier

La plupart des usines qui produisent des fibres de laine de roche fonctionnent ou ont fonctionné depuis des décennies. Les usines qui composent les cohortes américaines ont commencé à fonctionner entre 1929 et 1948 ; les usines

européennes entre 1937 et 1950. Cependant aucune mesure de la concentration atmosphérique en fibres « respirables » n'a été réalisée, dans aucune usine, avant la fin des années 1970. Il semble exister un consensus pour admettre que les niveaux d'exposition étaient plus élevés dans le passé (jusqu'aux années 1950 environ) dans toutes les usines, du fait de l'absence de produits liants dans le processus de production qui n'ont été introduits que plus tardivement, et qui ont pour effet de diminuer la dispersion des fibres dans l'atmosphère, ainsi qu'en raison de nombreuses opérations de manutention manuelle qui ont été par la suite automatisées. Des tentatives ont été faites, aux États-Unis et en Europe, pour reconstituer rétrospectivement les niveaux d'exposition anciens. Ces tentatives reposent sur des méthodes diverses, utilisant des documents d'archives, la mémoire des ingénieurs et des opérateurs, etc. Des simulations expérimentales de la production de laine de roche ou de laitier dans des conditions similaires à celles des années 1940 ont également été effectuées (Cherrie *et al.* 1987). L'ensemble de ces évaluations rétrospectives permet de proposer des valeurs d'exposition vraisemblables, mais dont la validité ne peut être vérifiée. Les résultats des mesures effectuées et des évaluations rétrospectives montrent que les niveaux d'exposition ont toujours été très faibles, comparativement à ce qui a existé dans l'industrie de la production et de la transformation de l'amiante. On peut donc caractériser globalement les expositions aux fibres comme de niveau faible (comparativement à ce qui a existé pour l'amiante), et relativement stable à une période donnée, comme dans le temps (malgré la remarque ci-dessus concernant des niveaux habituellement plus élevés avant les années 1950). Il faut cependant noter que, d'une usine à l'autre, les concentrations moyennes varient sensiblement, même si tous les niveaux sont faibles. Cette stabilité des expositions se concrétise ainsi dans la cohorte européenne par un coefficient de corrélation très élevé (0,92) entre les valeurs d'exposition cumulée des individus et la durée d'emploi (Consonni *et al.* 1996). Une des conséquences de cette relative homogénéité est que l'étendue des niveaux d'exposition est particulièrement resserrée, ce qui rend difficile la mise en évidence de relations de type exposition-effet.

## Études spécifiques concernant la laine de verre

### *Étude cas-témoins dans l'usine de Newark*

Une étude cas-témoins (Chiazze *et al.* 1992) sur les décès par cancer respiratoire et maladies respiratoires non néoplasiques a été conduite chez les travailleurs d'une des usines également incluse dans l'étude multicentrique américaine C.M. USA (Tableau 3-9). En 1982 on dénombrait 178 décès par cancer respiratoire, dont 166 par cancer du poumon. Les témoins étaient des travailleurs décédés pour d'autres causes et appariés aux cas sur l'âge. Le nombre de cas inclus dans l'étude était de 152 (86 %), dont 144 avec un

Tableau 3-9 Étude cas-témoins dans la cohorte — Laine de verre

| Étude               | Usines | Cas                   | Témoins     | Critères d'appariement | Période | % de succès Sources information | Commentaires                        |
|---------------------|--------|-----------------------|-------------|------------------------|---------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Newark <sup>1</sup> | 1      | 164 cancers du poumon | 260 décédés | Age                    | 1940-82 | 74, Interview des familles      | Usine incluse dans l'étude C.M. USA |

1 : Chiazzo *et al.* 1992 — 1995.

cancer du poumon ; le nombre de témoins était de 276 (68 % taux de réponse). Les familles ont été interrogées sur l'histoire professionnelle et résidentielle ainsi que sur la consommation de tabac des cas et des témoins.

### Étude française

Une étude de cohorte a été menée sur 1 374 travailleurs d'une usine française de laine de verre, employés pendant au moins un an entre 1975 et 1984 (Moulin *et al.* 1986) (Tableau 3-10). L'incidence des cancers a été déterminée pour la même période et comparée avec les données de trois registres régionaux de cancer. Sept % des sujets ont été perdus de vue lors du suivi.

### Étude canadienne

Une étude de cohorte a été conduite au Canada chez 2 557 travailleurs ayant une durée d'emploi de trois mois minimum dans une usine de laine de verre entre 1955 et 1977 (Shannon *et al.* 1987) (Tableau 3-10). Le suivi a été réalisé jusqu'en 1984 (43 000 personnes-années). Les auteurs n'ont pas essayé de quantifier l'exposition aux fibres des membres de la cohorte. Aucune information sur d'autres expositions n'est disponible dans cette étude.

### Données d'exposition

Les usines de laine de verre qui sont incluses dans les cohortes étudiées ont commencé leur production entre 1938 et 1952 aux États-Unis, entre 1933 et 1946 en Europe. Comme pour les usines de laine de roche, les premières mesures de concentrations atmosphériques de fibres respirables ont été effectuées dans la fin des années 1970, et les expositions plus anciennes ont été reconstituées rétrospectivement. Les niveaux mesurés ou évalués rétrospectivement sont particulièrement faibles, même si on les compare aux niveaux des usines de laine de roche. Dans la cohorte américaine, l'intensité moyenne est de 0,039 f/ml (écart-type : 0,001), l'exposition cumulée moyenne de 4,74 f/ml × mois (écart-type : 0,088), et la durée moyenne d'exposition est de 12,4 années (écart-type : 0,097). Les niveaux d'exposition aux fibres de laine de verre sont donc sensiblement moins élevés que dans les usines de laine de roche. Dans la cohorte canadienne, les mesures réalisées en 1978 montrent une concentration moyenne inférieure à 0,1 f/ml, les niveaux maximum mesurés ne dépassant pas 0,2 f/ml. Dans la cohorte européenne, des mesures ont

Tableau 3-10 Industrie de production de fibres — Laine de verre

| Étude                           | Pays  | Restrictions | Référence | Usines | Salariés | Personnes-années | Période emploi                 | Suivi % de succès | Commentaires                                     |
|---------------------------------|---|--------------|-----------|--------|----------|------------------|--------------------------------|-------------------|--|
| <b>C.M. USA</b> <sup>1</sup>    | USA   | —            | Locale    | 8      | 11 380   | NP               | 1945-63<br>1 an <sup>5</sup>   | 1945-85<br>98     | 2 usines produisent aussi des filaments continus |
| <b>C.M. Europe</b> <sup>2</sup> | Finlande,<br>Norvège,<br>Suède,<br>Royaume-Uni,<br>Italie | —            | Nationale | 5      | 6 936    | 167 675          | 1940-77<br>1 an <sup>5</sup>   | 1940-91<br>98     | Une usine produit aussi des filaments continus   |
| <b>France</b> <sup>3</sup>      | France  | Hommes       | Régionale | 1      | 1 495    | NP               | 1975-84<br>1 an <sup>5</sup>   | 1975-84<br>93     |  |
| <b>Canada</b> <sup>4</sup>      | Canada  | Hommes       | Régionale | 1      | 2 557    | 43 216           | 1955-77<br>3 mois <sup>5</sup> | 1955-84<br>97     |  |

NP : non précisé

1 : Marsh *et al.* 1990. Enterline *et al.* 1987 — 1984 — 1983.

2 : Boffetta *et al.* 1997 — 1995 — 1992. Simonato *et al.* 1987 — 1986. Andersen and Langmark 1986. Westerholm and Bolander 1986. Plato *et al.* 1995. Saracci *et al.* 1984. Teppo and Kojonen 1986. Bertazzi *et al.* 1986. Gardner *et al.* 1986 — 1988.

3 : Moulin *et al.* 1986.

4 : Shannon *et al.* 1987 — 1984.

5 : Durée minimum d'emploi.

été réalisées en 1977-80. Les niveaux observés sont du même ordre de grandeur qu'aux États-Unis, comme le montre une étude comparative des niveaux de concentration de fibres dans les cohortes américaines et européennes, publiée en 1986 (Cherrie *et al.* 1986). Les données disponibles montrent que, comme la laine de roche, les niveaux d'exposition sont stables, même si on observe des différences inter-usines, sans pics fréquents, et qu'ils se situent dans une fourchette de variation étroite.

## Fibres de céramiques

Une étude américaine existe, mais le rapport détaillé de cette étude n'est pas encore disponible.

## Filaments continus

### *Étude de cohorte américaine*

Une étude de cohorte (Chiazze *et al.* 1997) a été menée chez 4 631 travailleurs, employés pendant au moins un an entre 1951 et 1991 dans une usine américaine de filaments continus (Tableau 3-11). Le suivi concernait la même période (1951-1991) et a été complété pour 96 % des membres de la cohorte. Le nombre de décès attendu a été calculé à partir des taux de mortalité nationaux et locaux.

L'exposition aux fibres de verre et à d'autres agents, y compris l'amiante et les fibres de céramique, a été estimée pour différentes périodes et lieux de travail par un groupe d'experts ; des données d'hygiène industrielle étaient disponibles pour 1970. La majeure partie des fibres dans l'usine avaient un diamètre de 10 µm ou plus ; toutefois, un groupe de 75 travailleurs avait été employé entre 1963 et 1968 dans la production de fibres fines ; ce groupe a été analysé séparément.

Une étude cas-témoins a également été conduite chez 47 membres de la cohorte décédés d'un cancer du poumon, les témoins étant des travailleurs appariés aux cas sur l'âge et la survie à la date du décès du cas. Un entretien téléphonique a été fait avec les cas et les témoins (ou les familles) pour appréhender leur histoire professionnelle complète et leur consommation de tabac et d'alcool. Le taux de réponse dans l'étude cas-témoins était de 77 %.

### *Étude canadienne*

Cette étude (Shannon *et al.* 1990) inclut 1 465 travailleurs, employés pendant au moins un an dans une usine canadienne de filaments continus entre 1951 et 1986 (Tableau 3-11). Le suivi a eu lieu pour la même période (1951-1986) ; 4 % des membres de la cohorte ont été perdus de vue ; le nombre de décès attendus a été estimé à partir de la population de la province d'Ontario.

Tableau 3-11 Industrie de production de fibres — Filaments continus

| Étude                        | Pays                   | Ref.    | Usines | Salariés | Personnes-années | Période d'emploi<br>Durée minimum | Suivi % succès  | Commentaires                                      |
|------------------------------|------------------------|---------|--------|----------|------------------|-----------------------------------|-----------------|---|
| C.M. USA <sup>1</sup>        | USA                    | L       | 3      | 3 435    | NP               | 1945-63<br>1 an                   | 1945-85<br>98 % | Deux usines produisent aussi de la laine de verre |
| C.M. Europe <sup>2</sup>     | Royaume Uni,<br>Italie | N       | 2      | 1 940    | 35 293           | 1940-77<br>1 an                   | 1940-91<br>98 % | Une usine produit aussi de la laine de verre      |
| Caroline du Sud <sup>3</sup> | USA                    | N,<br>L | 1      | 4 631    | 114 730          | 1951-91<br>1 an                   | 1951-91<br>96 % | Résultats également sur les fibres de céramiques  |
| Canada <sup>4</sup>          | Canada                 | R       | 1      | 1 465    | 28 214           | 1951-86<br>1 an                   | 1951-86<br>96 % |   |

NP : non précisé ; L : Local ; N : national ; R : régional

1 : Marsh *et al.* 1996 — 1990. Enterline *et al.* 1987 — 1984 — 1983.

2 : Boffetta *et al.* 1997 — 1995. Simonato *et al.* 1987 — 1986. Saracci *et al.* 1984. Bertazzi *et al.* 1986. Gardner *et al.* 1986.

3 : Chiazzese *et al.* 1997a — 1997b.

4 : Shannon *et al.* 1990.

Il n'y a pas de données d'hygiène industrielle avant 1978 ; le niveau d'exposition aux poussières dans les différents postes de travail a été estimé sur une échelle ordinale par un groupe d'experts.

## Industrie d'utilisation

### Production de maisons préfabriquées

L'étude incluait 2 807 travailleurs de 11 usines suédoises de maisons préfabriquées en bois, employés au moins un an avant 1971 (Gustavsson *et al.* 1992). Le suivi a été réalisé entre 1969 et 1988 pour la mortalité et entre 1969 et 1985 pour l'étude de l'incidence des cancers. Les taux locaux ont été utilisés comme référence pour la mortalité, et les taux nationaux pour l'incidence. 2 % des sujets ont été perdus de vue. Ces usines ont utilisé la laine de roche ou la laine de verre à partir des années 1950 (1968 pour une usine).

### Bâtiment

Une grande cohorte de travailleurs du bâtiment (Engholm *et al.* 1987) a été établie en Suède, à partir des visites sanitaires périodiques auxquelles ces travailleurs étaient appelés dans le cadre d'un système de surveillance de

santé. 135 026 travailleurs ont été vus au moins une fois entre 1971 et 1974 ; à cette occasion, ils ont rempli un questionnaire donnant des informations sur leur type de travail et leurs expositions ainsi que sur leur consommation de tabac. Les sujets ont été suivis jusqu'en 1983 (1 400 000 personnes-années, taux de succès d'environ 100 %) ; leur mortalité a été comparée à celle du pays entier. Une étude cas-témoins a aussi été menée sur 424 cas de cancer du poumon, 23 cas de mésothéliome de la plèvre (pas de description des témoins). L'exposition aux fibres et à l'amiante a été évaluée à partir des réponses au questionnaire (52 145 sujets ont confirmé avoir été exposés aux fibres) et, pour l'étude cas-témoins, sur la base de la probabilité et l'intensité d'exposition de leurs lieux de travail.

## Autres fibres

### Fibres de cellulose

Une étude de cohorte a été réalisée dans l'industrie de la production de fibres de cellulose (Lanes *et al.* 1990). Cependant, l'objectif de cette étude était d'étudier les effets de l'exposition au chlorure de méthylène. La cohorte a donc été définie en fonction de cet objectif, et aucune information n'est fournie sur l'exposition aux fibres de cellulose. Cette étude n'a donc pas été incluse dans la synthèse. De même, les études portant sur les travailleurs de l'industrie de la pâte à papier (Solet *et al.* 1989 ; Thoren *et al.* 1989 ; Band *et al.* 1997) n'ont pas été analysées dans ce rapport, car elles n'apportent aucune information sur les effets éventuels des fibres de cellulose sur la santé : seuls les divers agents chimiques présents dans cette industrie sont étudiés, la notion d'exposition aux fibres de cellulose n'est jamais envisagée et a fortiori aucune donnée d'exposition à ces fibres n'est disponible

### Industrie de la canne à sucre

#### Étude en Floride

Une étude cas-témoins sur le cancer du poumon et le mésothéliome de la plèvre a été menée en Floride entre 1989 et 1990 (Brooks *et al.* 1992). Les séries de cas comprenaient tous les malades diagnostiqués avec un mésothéliome entre 1981 et 1989 parmi les habitants de quatre comtés produisant de la canne à sucre, et tous les malades avec un diagnostic de cancer du poumon entre 1985 et 1989 dans la partie rurale des mêmes comtés. Les témoins ont été sélectionnés à partir de la numérotation téléphonique au hasard et appariés aux cas sur l'âge et l'ethnie. Le taux de réponse était de 81 % pour les cas de cancer du poumon et de 62 % pour les cas de mésothéliome, pour un total de 98 cas de cancer du poumon et 44 cas de mésothéliome (et le même nombre de témoins). Près de 90 % des interviews concernant les cas ont été

faits avec les familles (le taux de réponse et l'identité des personnes interrogées ne sont pas disponibles pour les témoins). L'interview téléphonique a pris en compte l'histoire professionnelle et résidentielle, ainsi que le tabagisme et la nutrition.

### ***Étude à Hawaii***

Une étude cas-témoins a été conduite à Hawaii parmi les cas de mésothéliome enregistrés par le registre local des cancers entre 1960 et 1987 (Sinks *et al.* 1994) ; les témoins ont été choisis parmi les autres cas de cancer inclus dans le registre, à l'exclusion des cas de cancer du larynx, poumon et estomac ; ils ont été appariés aux cas sur l'âge, la période de diagnostic et le sexe. Le nombre de cas était de 93, le nombre de témoins 207. L'exposition étudiée concernait l'emploi dans l'industrie de la canne à sucre, déterminé à partir des certificats de décès, du recensement de 1942 et des fichiers de syndicats. L'autre exposition prise en compte était celle à l'amiante, déterminée à partir des mêmes sources d'information.

## **Wollastonite**

### ***Étude finlandaise***

Une étude a été menée chez 238 travailleurs finlandais, employés pendant au moins un an dans une carrière de wollastonite entre 1923 et 1980 (Huuskonen *et al.* 1983a). Les concentrations moyennes en fibres variaient en 1981 de 5,1 f/ml à 33 f/ml, les concentrations en poussières totales de 0,3 à 67 mg/m<sup>3</sup>, la fraction respirable contenant 15 % de wollastonite et 3 % de quartz (Huuskonen 1983b).

## **Études cas-témoins en population**

### ***Étude de Montréal***

Une étude cas-témoins a été menée à Montréal chez les hommes de 35 à 70 ans atteints d'un cancer diagnostiqué entre 1979 et 1985 (Siemietycki, 1991) dans 19 hôpitaux (11 localisations principales). Au total, 3 730 cas (taux de réponse : 82 %) ont été inclus dans l'étude. Deux groupes témoins ont été utilisés : 553 témoins de population générale (taux de réponse : 72 %) ; les sujets atteints d'une tumeur d'une autre localisation que celle étudiée. Chaque sujet a été interrogé en détail sur son histoire professionnelle ; les questionnaires ont été revus par un groupe d'experts qui a évalué les expositions à 293 agents, parmi lesquels la laine de roche (5 % des sujets considérés comme exposés) et la laine de verre (5 %).

### ***Étude cas-témoins cancer du larynx***

130 Cette étude, coordonnée par le CIRC et menée en Espagne, Italie, Suisse et

France dans les années 1980, porte sur 1 010 hommes atteints d'un cancer du larynx ou de l'hypopharynx et 2 176 témoins de population générale (Ber-rino, 1993). Leur histoire professionnelle a été recueillie à partir de 1945. Une matrice emploi-exposition a été utilisée pour estimer les expositions profes-sionnelles à 13 agents, dont les fibres minérales artificielles.

## Cancer

Les différentes études ont été analysées en fonction de la catégorie de fibres :

- laine de roche/laine de laitier,
- laine de verre,
- filaments continus,
- autres fibres,
- expositions mixtes.

La dernière catégorie regroupe les études pour lesquelles il n'était pas possible de distinguer les expositions selon le type de fibre (industrie d'utilisation, études cas-témoins en population générale). Aucun résultat épidémiologique sur les fibres de céramique n'est disponible à ce jour.

Pour chaque catégorie de fibres, les résultats sont discutés successivement pour les cancers suivants :

- cancers de la trachée, des bronches et du poumon, désignés simplement par la suite « cancer du poumon »,
- mésothéliomes,
- cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), comprenant les can-cers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx,
- autres localisations de cancer.

Pour porter un jugement sur l'effet cancérogène potentiel d'un facteur profes-sionnel à partir d'études de cohorte, plusieurs étapes sont nécessaires. Il est d'abord nécessaire de vérifier l'existence d'un excès de cancer au sein de la cohorte par rapport à une population de référence (SMR ou SIR significative-ment supérieur à 100). L'observation d'un excès de cancer peut être expliquée par divers facteurs personnels ou professionnels, notamment pour le cancer du poumon par une plus forte consommation tabagique des travailleurs des cohortes comparativement à la population générale, ou l'exposition à des cancérogènes d'origine professionnelle, qu'il s'agisse des fibres étudiées ou d'autres facteurs présents dans l'environnement professionnel.

Lorsqu'un excès de cancer du poumon est observé, il faut donc s'efforcer de vérifier si un excès de consommation de tabac dans la cohorte étudiée peut suffire à l'expliquer. On peut procéder par comparaison des consommations de tabac entre la cohorte et une population externe de référence, ou de façon interne à la cohorte par la prise en compte de la consommation de tabac des

sujets qui la composent (ce qui implique qu'on dispose de données individuelles de consommation de tabac dans la cohorte) ; lorsqu'on ne dispose pas de données de consommation de tabac, on peut tenter d'évaluer le rôle potentiel de ce facteur de façon indirecte (notamment par l'analyse de diverses pathologies associées à la consommation de tabac). Pour d'autres localisations de cancer, le rôle d'autres facteurs de confusion potentiels (par exemple l'alcool pour le cancer du larynx) peut être évalué de manière similaire.

Il faut aussi vérifier, lorsque des données sont disponibles, si l'exposition à d'autres cancérogènes présents dans l'environnement de travail (amiante, arsenic, etc.) est susceptible d'expliquer l'excès de cancer observé.

Enfin, il faut vérifier si c'est bien l'exposition aux fibres elles-mêmes qui est associée au risque de cancer, en étudiant les relations avec des indicateurs du niveau d'exposition, directs ou indirects, ceci en tenant compte le cas échéant des autres cancérogènes identifiés.

La démarche est analogue pour les enquêtes cas-témoins : vérification d'un risque accru de cancer (OR significativement supérieur à 1), prise en compte des facteurs de confusion potentiels, professionnels ou non professionnels, étude des relations avec les indicateurs d'exposition.

Dans les pages qui suivent, nous discuterons successivement chacun de ces points, selon les données disponibles.

## Laine de roche et laine de laitier

Les principales études de cohorte concernent les sous-ensembles laine de roche et de laitier des études multicentriques C.M. USA (cohortes N et O) et C.M. Europe. Les publications utilisées ici sont essentiellement Marsh *et al.* 1996a et b pour la cohorte USA et Boffetta *et al.* 1995 ; Consonni et Boffetta 1996 et Boffetta *et al.* 1997 pour la cohorte Europe, ainsi que Olsen *et al.* 1986 et Plato *et al.* 1995, qui ont publié des analyses détaillées des sous-cohortes danoise et suédoise de l'étude multicentrique européenne.

Outre ces deux études majeures, une étude cas-témoins américaine sur le cancer du poumon (Wong *et al.* 1991), centrée plus spécifiquement sur les fibres de laine de laitier, concerne certaines usines de l'étude multicentrique USA auxquelles ont été rajoutées des usines non incluses dans celle-ci. On a également utilisé ici certaines publications de Chiazzè *et al.* (1992, 1993, 1995), qui, bien que concernant la cohorte de Newark de fibres de verre, donne des informations utiles pour discuter du rôle éventuel des consommations de tabac.

## Cancer du poumon

Pour la cohorte C.M. USA, si les SMR globaux ( $SMR_N^3$  et  $SMR_L^4$ ) concernent uniquement les cancers du poumon, les analyses plus détaillées portent sur l'ensemble des cancers respiratoires (CIM-8 :160-163), soit 71 cas pour la cohorte N et 32 cas pour la cohorte O.

### Résultats d'ensemble

Le tableau 3-12 résume les résultats essentiels des principales cohortes analysées pour le cancer du poumon.

**Tableau 3-12 Cancer du poumon. SMR selon la population de référence et les travailleurs de courte et longue durée**

| Cohorte   | N      | Décès |    |                  | SMR  |                                       |                      |                      |
|---|--------|-------|----|------------------|--|---------------------------------------|----------------------|----------------------|
|   |        | n     | %  | nKp <sup>1</sup> | SMR <sub>L</sub> <sup>2</sup><br>(IC) <sup>4</sup> | SMR <sub>N</sub> <sup>3</sup><br>(IC) | Courte durée<br>(IC) | Longue durée<br>(IC) |
| <b>Cohorte-N</b><br>Marsh <i>et al.</i> 1996a     | 3 035  | 781   | 26 | 70               | 122<br>(95-154)                                    | 129*<br>(101-163)                     | 143<br>(98-201)      | 98<br>(68-136)       |
| <b>Cohorte-O</b><br>Marsh <i>et al.</i> 1996a     | 443    | 237   | 53 | 31               | 153<br>(104-217)                                   | 195*<br>(132-277)                     | 140<br>(70-251)      | 160<br>(99-245)      |
| <b>C.M. Europe</b><br>Boffetta <i>et al.</i> 1995 | 10 108 | 2 258 | 22 | 162              | 139*<br>(118-162)                                  | 137*<br>(117-160)                     | 144*<br>(111-184)    | 134*<br>(109-163)    |

\* P ≤ 0,05

1 : nombre de décès par cancer du poumon

2 : SMR<sub>L</sub> population de référence : population locale

3 : SMR<sub>N</sub> population de référence : population nationale

IC : intervalle de confiance

On constate un excès significatif de cancer du poumon dans les trois cohortes. Pour les cohortes américaines, les SMR ont été calculés en utilisant comme référence la population des États-Unis et les populations locales (régions où sont implantées les usines incluses dans l'étude) : les SMR sont plus faibles lorsque les populations locales sont prises comme référence (reflétant une mortalité pour cancer du poumon plus élevée dans ces populations par rapport à l'ensemble des États-Unis), mais restent supérieurs à 100 de façon significative pour la Cohorte-O (qui est particulièrement informative, malgré sa taille restreinte car présentant le plus grand recul : 53 % des sujets de cette cohorte étaient en effet décédés au moment de l'analyse). Dans l'étude européenne les excès observés sont significatifs ; on peut souligner que le choix de la population de référence ne modifie pas le SMR. D'une façon générale, l'utilisation

3. SMR<sub>N</sub> : Rapport standardisé de mortalité (référence : population nationale).

4. SMR<sub>L</sub> : Rapport standardisé de mortalité (référence : population locale).

d'une population de référence locale a un effet nettement plus sensible aux États-Unis, reflétant sans doute des différences socio-culturelles entre les deux continents.

***Effet de sélection lié aux travailleurs de « courte durée »***

Il est classique de considérer que les personnes qui ne restent que peu de temps dans une entreprise (selon les définitions, cette période varie habituellement de quelques jours à moins d'un an) ont un comportement social instable, susceptible de s'accompagner de comportements à risque vis-à-vis de la santé, et notamment pour le cas qui nous concerne, une consommation tabagique élevée, qui peut expliquer un surcroît de risque de cancer du poumon. C'est pourquoi il est courant de les exclure d'emblée de l'étude en ne les incluant pas dans la cohorte. Cette attitude est cependant discutable dans la mesure où cette catégorie de travailleurs, traditionnellement peu qualifiée, est aussi celle qui est susceptible d'être affectée à des postes de travail potentiellement les plus exposés à des nuisances professionnelles. On préfère donc souvent analyser séparément les risques les concernant, et comparer les travailleurs de « courte durée » et de « longue durée ».

Dans les trois cohortes étudiées, la comparaison des SMR concernant les travailleurs de courte et de longue durée donne des résultats contrastés :

- dans la Cohorte-N, seul le SMR des travailleurs de courte durée est augmenté, alors qu'il n'est que de 98 chez les travailleurs de longue durée ; il est au contraire plus élevé pour les travailleurs de longue durée, mais non significativement, dans la Cohorte-O ;
- dans l'étude européenne, on observe un SMR cancer du poumon légèrement supérieur parmi les « courte durée » : 144 versus 134 pour les « longues durées », ces deux valeurs étant significativement supérieures à 100.

Il faut cependant remarquer que la définition de « courte » et « longue » durée est très différente dans les cohortes américaines et européennes : la définition de « courte durée » pour les deux cohortes américaines est une durée d'emploi inférieure à 5 ans, alors qu'elle est d'un an pour les cohortes européennes. Outre que les comparaisons entre Europe et États-Unis sont rendues impossibles de ce fait pour ce critère, on peut légitimement s'interroger sur l'intérêt même de distinguer courte et longue durée en retenant une période d'emploi aussi longue que 5 ans aux États-Unis : l'effet de sélection spécifique des travailleurs de courte durée joue en effet essentiellement en raison des particularités des sujets ayant des périodes d'emploi très brèves (de l'ordre de quelques jours ou quelques semaines le plus souvent), et une période d'emploi pouvant aller jusqu'à 5 ans ne permet pas de tenir compte de cet effet.

Finalement, la comparaison des SMR entre travailleurs de courte et longue durée ne met pas clairement en évidence un biais potentiel associé à un effet

de sélection des travailleurs de courte durée en Europe. Elle n'est pas informative pour les Etats-Unis, en raison de la définition retenue pour le seuil.

### ***Effet de confusion potentiel du tabac***

Diverses méthodes ont été utilisées pour analyser le rôle potentiel du tabac dans l'excès de cancer du poumon observé dans toutes les cohortes : analyse des autres causes de mortalité potentiellement associées au tabac, utilisation de populations de référence locales, prise en compte de données agrégées de consommation de tabac, études cas-témoins au sein des cohortes. Ces analyses ont porté parfois sur l'ensemble de la cohorte considérée, tantôt sur des sous-cohortes. Les résultats présentés ici concernent les cohortes « laine de roche » et « laine de verre », les données ne permettant pas toujours de distinguer les deux procédés.

*Autres causes de décès potentiellement dues au tabac* Il est logique de penser que si une prévalence accrue de tabagisme existe dans une cohorte, il doit occasionner non seulement un risque élevé de cancer du poumon, mais aussi d'autres pathologies directement ou indirectement associées au tabac. Parmi les causes qu'il est habituel d'analyser dans cet esprit, la mortalité par cardiopathie ischémique et pour cancer de la vessie, pour lesquelles un effet causal du tabac est établi, peuvent apporter des informations utiles ; les causes « externes » (mort violentes) sont également intéressantes, car elles sont habituellement associées à des comportements à risque pour la santé, dont la consommation de tabac est un élément. Par contre, les maladies respiratoires et les cancers des VADS ne peuvent être utiles bien qu'associés fortement au tabac, car il est possible que l'exposition aux fibres entraîne un excès de risque.

L'examen du tableau 3-13 montre que dans les cohortes américaines on n'a aucune indication d'un excès de mortalité qui pourrait être attribué à une consommation excessive de tabac dans ces cohortes. Par contre, les cohortes européennes (cohorte entière ou sous-cohorte suédoise) montrent un excès significatif de mortalité pour causes externes, alors que la pathologie ischémique n'apporte aucune indication d'excès. Au total, l'analyse des autres causes de mortalité potentiellement associées au tabac n'apporte pas véritablement d'argument en faveur d'un effet de confusion occasionné par le tabac.

*Choix de la population de référence* L'utilisation de la population locale pour établir le nombre de cas de cancer du poumon attendus dans une cohorte est habituellement recommandé, car les modes de vie, donc la consommation de tabac, sont plus proches entre la cohorte et la population locale dont elle est issue qu'entre la cohorte et la population nationale. Le choix d'une population locale comme référence permet donc de tenir compte, au moins partiellement, de l'effet de confusion potentiel du tabac. On a vu dans le tableau 3-12, que les SMR calculés à partir de populations locales sont plus faibles que ceux qui sont établis à partir d'une référence nationale, mais restent néanmoins élevés. En Europe, la situation est plus complexe : le SMR cancer du poumon est inchangé pour les cohortes « laine de roche » (Tableau 3-12), et

Tableau 3-13 SMR pour certaines pathologies associées au tabac

| Cohorte                            | Cardiopathies<br>ischémiques | Cancer de la vessie | Causes externes |
|------------------------------------|------------------------------|---------------------|-----------------|
| Cohorte-N (Marsh 1996)             | 103                          | 76                  | 82              |
| Cohorte-O (Marsh 1996)             | 79                           | 82                  | 82              |
| C.M. Europe (CIRC 1995)            | 102                          | 107                 | 164*            |
| Suède (Plato 1995)                 | 95                           | 127                 | 132*            |
| Danemark <sup>a</sup> (Olsen 1986) | NP                           | 120                 | NP              |
| Canada (Shannon 1987)              | 82                           | NP                  | NP              |

<sup>a</sup> : SIR (données d'incidence).

NP : non précisé

\* P : ≤ 0,05

il diminue légèrement pour les cohortes « laine de verre » (voir Tableau 3-18). De façon très intéressante, les sous-cohortes suédoises (Plato *et al.* 1995) montrent un effet inverse : le SMR cancer du poumon calculé à partir de la population nationale vaut 135 (70-236), alors que lorsqu'il est calculé à partir des populations locales, il atteint 240 (124-419) et devient significatif. Ceci est expliqué par le fait que les cohortes suédoises les plus importantes sont situées en milieu rural, où la mortalité par cancer du poumon est plus faible que dans l'ensemble du pays (alors que très souvent les installations industrielles sont en milieu urbain, à forte mortalité par cancer du poumon). Finalement, l'utilisation des populations de référence locales n'apporte pas d'argument important qui indiquerait que le tabac explique la surmortalité observée par cancer pulmonaire.

*Utilisation de données agrégées de consommation de tabac* En l'absence de données individuelles de consommation de tabac pour tous les sujets de la cohorte (ce qui est le meilleur moyen de prendre en compte l'effet de confusion potentiel du tabac), il peut être informatif de comparer la prévalence du tabagisme dans la population de référence et dans la cohorte (à partir d'un échantillon de celle-ci). Ceci a été fait dans plusieurs des cohortes ou sous-cohortes analysées. Dans la cohorte américaine, une étude publiée en 1987 (Enterline *et al.* 1987) a montré que la prévalence du tabagisme dans l'ensemble de la cohorte (tous types de fibres) aux environs de 1980 était pratiquement identique à celle de la population masculine américaine. Elle montre aussi que la prévalence du tabagisme par cohorte de naissance a régulièrement augmenté depuis le début du siècle, ce qui est susceptible d'introduire un effet de confusion selon le niveau d'exposition cumulée : en effet, les travailleurs les plus exposés sont ceux qui ont travaillé dans les périodes les plus anciennes où l'exposition aux fibres était plus importante que dans les périodes plus récentes ; or ces mêmes travailleurs sont moins souvent fumeurs que leurs collègues des générations plus récentes. On a donc ici un effet de confusion « négatif » dû au tabac. Le tableau 3-14 montre en effet, pour la laine de

**Tableau 3-14 SMR par niveau d'exposition cumulée aux fibres de laine de roche sans prise en compte de l'effet dû au tabac. Cohorte américaine « Laine de roche » (Enterline et al. 1987)**

| Exposition cumulée<br>(f/ml x mois) | Nombre de cancer<br>du poumon | SMR <sub>N</sub> (IC) | SMR <sub>L</sub> (IC) |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| < 4,67                              | 7                             | 204 (82-420)          | 185 (74-381)          |
| 4,67-21,88                          | 22                            | 187 (117-283)         | 164 (103-248)         |
| 21,88-99,99                         | 18                            | 132 (78-209)          | 119 (70-188)          |
| 100 +                               | 13                            | 112 (60-192)          | 104 (55-178)          |

roche, une relation inverse entre le SMR (basé sur des taux nationaux ou locaux) et le niveau d'exposition cumulée, alors qu'une analyse de type régression logistique dans le cadre d'une étude cas-témoins au sein de cette cohorte, tenant compte du tabac à partir de données individuelles, montre une association positive entre le risque de cancer pulmonaire et le niveau d'exposition cumulée aux fibres de laine et roche (qui n'est pas retrouvée dans les publications ultérieures, qui portent sur une plus longue période d'observation).

Plusieurs publications (Chiazze *et al.* 1992, 1993, 1995) concernent spécifiquement la sous-cohorte Owens-Corning (Ohio) qui fabrique des fibres de laine de verre et est incluse dans la cohorte américaine (dont elle représente environ 40 % de l'effectif total). Les auteurs ont cherché à comparer le tabagisme dans cette cohorte (à partir des données d'une étude cas-témoins cancer du poumon au sein de la cohorte) avec celui de la population des États-Unis et d'une ville voisine de l'usine, disponibles à partir de données d'enquêtes en population générale. Les résultats montrent que la prévalence du tabagisme au sein de la cohorte pourrait être plus élevée que dans la population des États-Unis, alors qu'elle est quasiment semblable à celle de la ville voisine. Le calcul des SMR ajustés en fonction de la prévalence de tabagisme des États-Unis et de celle de la cohorte donne des valeurs légèrement inférieures au SMR observé. Cependant cette analyse de l'effet de confusion potentiel du tabac, dont les résultats ne montrent d'ailleurs qu'un effet modeste de la prise en compte du tabac, est critiquable car les données sur lesquelles elle repose sont très incertaines, de nombreuses hypothèses (invérifiables) étant nécessaires pour essayer de tenir compte de l'évolution, sur une période de plusieurs décennies, du tabagisme selon l'âge dans les populations comparées.

Olsen *et al.* (1986) ont réalisé une intéressante étude concernant une cohorte danoise de laine de roche incluse dans l'étude européenne. Dans cette étude d'incidence réalisée à partir du registre national des cancers, les auteurs ont établi des facteurs d'ajustement tenant compte de l'incidence des cancers selon le lieu de résidence (urbain/rural), et de données de prévalence du

tabagisme selon le statut socio-économique. Ils ont ensuite comparé les SIR ainsi obtenus par ajustement avec les SIR observés dans la cohorte. Pour le cancer du poumon, ils observent une augmentation du SIR ainsi ajusté d'environ 20 %, mettant ainsi en évidence l'existence d'un effet de confusion négatif du tabac et du lieu de résidence dans la cohorte danoise.

Au total, si ces analyses sur des données agrégées sont méthodologiquement fragiles, elles semblent indiquer que l'effet de confusion positif du tabac (c'est-à-dire une augmentation apparente du risque expliquée en réalité par le tabac) est, soit modeste, soit inexistant dans les cohortes prises en compte. Au contraire, elles apportent des arguments en faveur d'un possible effet de confusion négatif, qui tendrait à faire diminuer les SMR ou SIR observés.

*Utilisation de données individuelles de consommation de tabac* Sauf exception, c'est dans le cadre d'études de type cas-témoins au sein d'une cohorte, qui porte sur un sous-ensemble de celle-ci, qu'il est possible de prendre formellement en compte un éventuel effet de confusion du tabac pour estimer le risque de cancer du poumon associé à l'exposition avec des facteurs professionnels (il est usuellement impossible, en effet, de disposer de données individuelles de consommation de tabac pour tous les sujets de la cohorte).

Dans la cohorte américaine (Marsh *et al.* 1996a), une étude cas-témoins au sein de la cohorte, ainsi qu'une enquête de prévalence du tabagisme dans l'ensemble de la cohorte ont permis d'analyser les risques de cancer du poumon selon divers indices d'exposition aux fibres en tenant compte du tabagisme (uniquement pour la Cohorte-N). Les résultats montrent que les risques relatifs obtenus en ajustant sur le tabac sont pratiquement inchangés par rapport aux risques relatifs non ajustés, montrant qu'il n'existe pas, au sein de cette cohorte, d'effet de confusion important du tabac.

Wong *et al.* (1991) ont réalisé aux États-Unis une étude cas-témoins cancer du poumon au sein d'une cohorte composée de 9 usines ayant essentiellement produit des fibres de laine de laitier. Quatre de ces usines appartiennent à la cohorte américaine. Les données publiées présentent les risques relatifs en fonction de l'exposition aux fibres, ajustés et non ajustés sur le tabac. Les risques relatifs (tous inférieurs à l'unité) sont quasiment inchangés lorsqu'on ajuste sur le tabac ; en fait dans toutes les analyses ils sont légèrement augmentés, indiquant là aussi un possible effet de confusion négatif.

Curieusement, Chiazzè *et al.* (1992, 1995), qui ont beaucoup analysé pour l'usine Owens-Corning l'effet de confusion du tabac à partir de données agrégées (en concluant à la vraisemblance d'une confusion positive, au moins partielle), ne discutent pas cet effet dans la publication de l'étude cas-témoins où les expositions professionnelles sont analysées en contrôlant l'effet tabac grâce à des données individuelles (Chiazzè *et al.* 1993) : il aurait été très intéressant de vérifier leur thèse d'un effet de confusion positif, en comparant les risques relatifs ajustés et non ajustés sur le tabac. Or ces données ne sont pas présentées, ni même évoquées dans cette publication qui dispose pourtant

des données théoriquement les meilleures pour répondre à la question d'un effet de confusion, puisque seuls les odds-ratios ajustés sont présentés. Ceci est d'autant plus surprenant que cette publication est antérieure à celle que nous avons évoquée où les mêmes auteurs tentent de façon méthodologiquement beaucoup plus discutable de calculer des SMR ajustés sur le tabac à partir de données agrégées nationales de consommation de tabac (Chiazze *et al.* 1995).

Pour conclure sur le rôle de confusion potentiel du tabac, très peu d'arguments vont dans le sens d'imputer à ce facteur l'excès de cancer du poumon observé dans toutes les cohortes. Il est vraisemblable que pour certaines sous-cohortes, une partie (mais non tout) de l'excès observé soit due au tabac, comme le montre la diminution de certains SMR lorsqu'on utilise une population de référence locale par rapport à une référence nationale ; mais globalement un excès subsiste. Dans d'autres cohortes (surtout européennes), les SMR ne sont pas modifiés par le choix d'une référence locale. Les études sur données agrégées, les études individuelles de type cas-témoins ne mettent pas en évidence d'effet de confusion positif du tabac. Au contraire, elles donnent parfois des indications de la possibilité d'un effet de confusion négatif, qui tendrait à diminuer les risques observés. On peut donc considérer comme très vraisemblable que les excès de cancer du poumon observés dans toutes les cohortes de fibres artificielles ne sont pas explicables, au moins en grande partie, par une consommation excessive de tabac dans les cohortes prise en compte.

### ***Effet de confusion potentiel dû aux autres cancérogènes de l'environnement professionnel***

En dehors des fibres, divers facteurs potentiellement cancérogènes pour le poumon sont ou ont été présents dans l'atmosphère de travail des usines étudiées. Ces facteurs sont divers selon les procédés et les périodes : on peut notamment citer l'amiante, la silice, le talc, le formaldéhyde, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). La prise en compte de ces facteurs de confusion potentiels d'origine professionnelle (FCPP) n'a pu être réalisée dans toutes les cohortes, car elle demande des études complémentaires d'hygiène industrielle complexes, visant à évaluer l'exposition à ces facteurs sur de longues périodes rétrospectives.

Dans l'étude américaine (Marsh *et al.* 1996), seule la Cohorte-N a fait l'objet d'une évaluation des expositions à certains FCPP. Ont été pris en compte de façon quantifiée : l'amiante, le formaldéhyde, la silice ; une évaluation qualitative (en présent/absent) a été réalisée pour l'arsenic, l'asphalte, les HAP, les phénols, les radiations ionisantes et l'urée. Grâce à une méthode de type matrice emplois-expositions, il a été possible de reconstituer l'exposition individuelle cumulée pour chaque nuisance (exprimée en unités physiques pour les FCPP quantifiés et en durée d'exposition pour les autres) pour tous les sujets inclus dans la cohorte. L'analyse du rôle propre de chaque FCPP n'est pas présentée dans la publication qui rapporte les résultats. Cependant, les

régressions logistiques qui étudient le risque en fonction du niveau de fibres en ajustant sur la durée d'exposition aux FCPP montrent que les odds-ratios correspondant à différents niveaux d'exposition aux fibres ne sont pas diminués par les ajustements sur les FCPP, ce qui indique l'absence d'un effet de confusion positif pour les FCPP pris en compte.

La cohorte européenne n'a pas bénéficiée d'une évaluation formelle des FCPP. Ce problème a cependant été abordé (Boffetta *et al.* 1997), en classant les travailleurs selon leur exposition possible à l'amiante, aux produits de dégradation du bitume, ainsi qu'à l'utilisation de laine de laitier (qui peut entraîner diverses expositions à certains métaux). Les SMR ont été calculés selon la présence et l'absence d'exposition à ces trois types de nuisance, parmi l'ensemble des travailleurs de la cohorte et parmi ceux qui ont été suivis 30 ans et plus. Pour l'ensemble des travailleurs, les SMR sont quasiment identiques dans les deux groupes. Pour ceux qui ont été suivis plus de 30 ans, on note une légère augmentation du SMR parmi ceux qui ont été exposés à l'amiante (189 contre 154), alors qu'on voit une légère diminution pour ceux qui ont été exposés au bitume (143 contre 180). L'exclusion des travailleurs exposés probablement à l'amiante ne modifie pas les résultats des analyses dans la cohorte, confirmant que s'il existe un effet de confusion positif de l'amiante, il est vraisemblablement faible. La sous-cohorte suédoise (Plato *et al.* 1995) a tenté également de prendre en compte de façon indirecte l'exposition potentielle aux HAP et au formaldéhyde, en calculant des SMR pour des groupes de travailleurs affectés à des tâches spécifiques les exposant à ces nuisances par l'intermédiaire des gaz de combustion des « *furnaces* » et des « *curing ovens* », respectivement. Ces SMR valent 131 (IC : 62-410) pour les HAP et 168 (40-325) pour le formaldéhyde. Le trop petit nombre de cas de cancer du poumon (4 et 3 dans ces groupes) ne permet pas de conclure.

Au total, les quelques données disponibles concernant d'autres cancérogènes pulmonaires potentiels n'orientent pas vers une explication des excès de cancer du poumon observés par un effet de confusion positif. Celui-ci ne peut cependant être exclu, car les données disponibles sont peu nombreuses et présentent les mêmes difficultés d'interprétation que celles concernant l'exposition aux fibres, comme on le verra. Plusieurs publications évoquent la présence de FCPP dans le passé, notamment de l'amiante, sans que ceci ait été pris en compte formellement dans les analyses. C'est ainsi le cas de l'usine qui forme la Cohorte-O (qui présente le risque de cancer pulmonaire le plus élevé, cf. Tableau 3-12), à propos de laquelle la présence d'amiante est rapportée, sans que ceci ait jamais, à notre connaissance, été documenté.

### **Indicateurs indirects d'exposition**

Les indicateurs indirects étudiés sont la durée d'emploi et le temps écoulé depuis l'embauche (TEDE). Le tableau 3-15 présente quelques résultats globaux.

Tableau 3-15 SMR selon la durée d'emploi et le temps écoulé depuis l'embauche (TEDE) — Cohortes laine de roche

| Cohorte                     | N      | n     | Décès<br>% | nKP | SMR <sup>a</sup> (IC)      |          |           |           |                            |                   |                   |                   |
|-----------------------------|--------|-------|------------|-----|----------------------------|----------|-----------|-----------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                             |        |       |            |     | TEDE (années)              |          |           |           | Durée de l'emploi (années) |                   |                   |                   |
|                             |        |       |            |     | < 10                       | 10-19    | 20-29     | 30 +      | < 10                       | 10-19             | 20-29             | 30 +              |
| <b>C.M. USA</b>             |        |       |            |     |                            |          |           |           |                            |                   |                   |                   |
| <b>Cohorte-N</b>            | 3 035  | 781   | 26         | 70  | 58 (2)                     | 122 (13) | 135 (23)  | 106 (30)  | 114 (39)                   | 134 (15)          | 107 (8)           | 89 (6)            |
| Marsh <i>et al.</i> 1996    |        |       |            |     | (7-209)                    | (65-209) | (86-203)  | (72-151)  | (81-156)                   | (75-221)          | (46-211)          | (33-194)          |
| <b>Cohorte-O</b>            | 443    | 237   | 53         | 31  | 95                         |          | 141       | 171*      | 132                        | 202               |                   | 161               |
| Marsh 1996                  |        |       |            |     | (20-277)                   |          | (61-278)  | (106-262) | (74-217)                   | (81-415)          |                   | (77-296)          |
|                             | N      | n     | %          | nKP | TEDE (années)              |          |           |           | Durée de l'emploi (années) |                   |                   |                   |
|                             |        |       |            |     | < 10                       | 10-19    | 20-29     | 30 +      | < 10                       | 10-19             | 20-29             | 30 +              |
| <b>C.M. Europe</b>          |        |       |            |     |                            |          |           |           |                            |                   |                   |                   |
| 1995 Boffetta <i>et al.</i> | 10 108 | 2 258 | 22,3       | 162 | 96 (17)                    | 131 (48) | 141 (55)  | 169 (42)  | 133 (116)                  | 120 (21)          |                   | 200* (24)         |
|                             |        |       |            |     | (56-154)                   | (97-174) | (106-184) | (122-228) | (110-160)                  | (74-183)          |                   | (128-298)         |
|                             |        |       |            |     |                            |          |           |           | 121 (52) <sup>b</sup>      |                   |                   |                   |
|                             |        |       |            |     | RR (régression de Poisson) |          |           |           |                            |                   |                   |                   |
|                             |        | n     | %          | nKP | TEDE (années)              |          |           |           | Durée de l'emploi (années) |                   |                   |                   |
|                             |        |       |            |     | < 10                       | 10-19    | 20-29     | 30 +      | 1-4                        | 5-9               | 10-19             | 20 +              |
| Consonni & Boffetta 1996    | 9 603  | NP    | NP         | 159 | (réf.)                     | 1,6      | 1,9       | 2,1       | 0,8<br>réf. : < 1          | 1,2<br>réf. : < 1 | 0,9<br>réf. : < 1 | 1,5<br>réf. : < 1 |

a : SMR<sub>L</sub> pour les études C.M. USA et Canada ; SMR<sub>N</sub> pour l'étude C.M. Europe.

b : courte durée (≤ 1 an) exclue.

\* entre parenthèses et en italique, nombre de cancers du poumon.

*Durée d'emploi (en année)* Cette variable est souvent utilisée comme une approximation de l'exposition cumulée, celle-ci étant le produit de l'intensité moyenne de l'exposition par la durée de celle-ci. Ceci peut n'être cependant pas vérifié, notamment si des changements technologiques ou d'hygiène industrielle sont survenus dans le temps. Il faut alors tenir compte de la période d'emploi, car une exposition de courte durée à une période où l'exposition est importante peut entraîner une exposition cumulée plus importante qu'une plus longue durée à un niveau plus faible. L'approximation entre durée d'emploi et exposition cumulée est donc d'autant meilleure que les niveaux d'exposition ont été stables pendant la période prise en compte. On verra plus loin que cela est difficile à évaluer dans l'industrie des fibres artificielles, car les premières mesures environnementales datent de la fin des années 1970, et que tous les auteurs signalent disposer d'indications leur permettant de considérer que les niveaux d'exposition plus anciens ont été plus élevés. Cependant l'analyse de la corrélation entre durée d'emploi et exposition cumulée aux fibres de laine de roche établie sur la base d'un modèle visant à reconstituer des expositions anciennes effectuées dans la cohorte européenne montre que celle-ci est très élevée (coefficient de corrélation = 0,92), justifiant ainsi l'utilisation de la variable durée d'emploi comme variable indirecte d'exposition, si l'on admet que l'évaluation des niveaux annuels passés est fiable, ce qui n'est pas vérifiable. On ne dispose pas d'une telle analyse pour les cohortes américaines.

Dans la cohorte américaine, on n'observe pas de tendance à l'augmentation des SMR avec la durée. Dans la cohorte européenne, il n'y a pas de tendance nette avec l'augmentation de la durée d'emploi, mais le risque relatif (RR) de 1,5 pour une durée d'emploi supérieure à 30 ans comparativement aux travailleurs de courte durée ( $\leq 1$  an d'emploi) est proche de la significativité et le SMR de 200 pour cette même catégorie est significatif. Il faut noter que la cohorte américaine n'a enregistré que 6 décès parmi les travailleurs ayant une durée d'emploi supérieure à 30 ans, contre 24 pour la cohorte européenne, qui est donc sensiblement plus puissante pour prendre en compte des durées d'emploi longues. Ces résultats très globaux n'indiquent pas nettement un effet de l'exposition aux facteurs de l'environnement professionnel, particulièrement pour les États-Unis pour lesquels les données n'apportent aucun argument dans ce sens. Il faut cependant être prudent pour interpréter ce type de résultats car, d'une part, comme on l'a vu, la durée d'emploi peut ne pas refléter fidèlement l'exposition cumulée ; d'autre part, le *healthy survivor effect* (les sujets en moins bonne santé, peut-être du fait de l'exposition, ont plus de chance de quitter leur emploi précocement) tend théoriquement à diminuer le risque observé chez les sujets ayant la durée d'emploi la plus longue ; enfin, la Cohorte-N américaine est très peu puissante car elle n'inclut qu'un faible nombre de sujets ayant eu une longue durée d'emploi.

*Temps écoulé depuis l'embauche (TEDE)* Même si l'hypothèse d'un effet cancérogène de l'exposition liée au travail dans les usines de laine de roche est

vraie, on peut ne pas observer d'excès de risque dans les premières années qui suivent le début de l'exposition. Deux raisons principales expliquent ce phénomène : 1) l'effet de sélection à l'embauche, qui est une des composantes du *healthy worker effect*, amène habituellement à observer des risques faibles dans les premières années d'emploi, effet qui le plus souvent s'atténue et disparaît au fil des années ; 2) le temps de latence entre l'exposition à un cancérigène et l'apparition de la maladie est long (on admet usuellement un temps de latence de 10 à 20 ans pour les cancérigènes du poumon). Ces deux raisons expliquent qu'il est nécessaire d'analyser le risque en tenant compte du TEDE<sup>5</sup>. Dans deux des cohortes analysées, on observe une élévation du risque avec le TEDE. Dans la cohorte européenne, l'analyse interne (les risques sont comparés à ceux d'un groupe de référence au sein de la cohorte, ici le groupe ayant moins de 10 ans de suivi) montre, lorsqu'on exclut les travailleurs de courte durée, une augmentation régulière du RR qui atteint 1,8 pour une durée de suivi  $\geq 30$  ans ; le test de tendance n'est cependant pas significatif ( $p = 0,24$ ) ; l'analyse des SMR montre une tendance similaire, bien que les valeurs observées soient moins élevées. Dans la Cohorte-O, les SMR augmentent également avec la durée du suivi, pour atteindre une valeur de 171 (significative) pour une durée de suivi  $\geq 30$  ans. Par contre, dans la Cohorte-N, aucune tendance n'apparaît ; il faut cependant souligner à nouveau que le nombre de décès observés dans cette cohorte est proportionnellement faible (26 % de décès survenus dans la cohorte) et que peu de sujets ont déjà fait l'objet de plus de 30 ans de suivi.

### Indicateurs directs d'exposition

Les indicateurs directs analysés dans les publications prises en compte sont l'exposition cumulée, l'exposition moyenne, l'exposition annuelle maximale.

Les données des cohortes américaines ont été analysées en fonction des expositions aux fibres, en tenant compte de divers facteurs d'ajustement (Marsh *et al.* 1996a).

Dans la Cohorte-N, l'analyse de type cas-témoins des risques en fonction du niveau d'exposition cumulée en 4 classes ( $< 3$ , 3-14, 15-39 et 40+ f/ml  $\times$  mois) montre des odds-ratios toujours inférieurs à 1 (NS) pour toutes les classes de niveau, quel que soit le groupe de témoins choisi, et que l'on ajuste ou pas sur le tabac. Une analyse complémentaire prenant conjointement en compte la durée d'exposition et le niveau moyen d'exposition, ajusté sur les usines, ne montre aucune élévation de risque en fonction de l'un ou l'autre paramètre ; au contraire, la catégorie la plus longtemps et la plus

5. On verra plus loin que pour tenir compte du temps de latence, on procède à des analyses où l'exposition au facteur potentiellement cancérigène est « décalée » c'est-à-dire que les expositions survenues dans les 5 à 20 années qui précèdent la survenue de la maladie ne sont pas prises en compte dans le calcul des expositions cumulées, car on considère qu'elles n'ont pas pu contribuer à l'apparition du cancer.

fortement exposée obtient l'odds-ratio le plus faible (non significatif). Des ajustements ont également été faits dans des modèles multivariés prenant en compte les FCPP et les usines : aucune tendance n'est décelable avec l'élévation de l'exposition cumulée aux fibres, si ce n'est une légère augmentation dans les modèles incluant les FCPP, les OR se situant entre 1,21 et 1,30 pour les niveaux d'exposition cumulée  $> 15$  f/ml  $\times$  mois (mais très loin de la significativité) ; de plus cette modeste augmentation disparaît lorsqu'on introduit la variable usine dans le modèle.

Dans la Cohorte-O, une analyse prenant en compte le tabac fournit des odds-ratios en fonction de la durée d'emploi (mais non de l'exposition aux fibres) : on observe une légère augmentation du odds-ratio (1,82, NS) parmi les fumeurs ayant travaillé 2 à 4 ans, qui n'est pas retrouvée pour les durées d'emploi supérieures. Ces résultats confirment ceux d'une publication antérieure portant sur l'ensemble des usines de laine de roche (Marsh *et al.* 1990) où une modélisation des SMR utilisant des régressions de Poisson, incluant l'exposition cumulée et la concentration moyenne des fibres s'était avérée négative.

Wong *et al.* (1991) ont réalisé une étude cas-témoins, incluant 55 cas de cancer du poumon décédés entre 1970 et 1989 et 98 témoins décédés d'autres causes pendant la même période, ayant travaillé dans 9 usines, dont 4 sont incluses dans la Cohorte-N, ayant traité majoritairement de la laine de laitier. Des données d'exposition aux fibres recueillies en 1976 et en 1977-78 ont été utilisées ; le niveau moyen d'exposition se situe entre 0 et 0,025 f/ml. Les analyses, ajustées et non ajustées sur le tabac, ne montrent aucun odds-ratio supérieur à 1, qu'on utilise la durée d'emploi ou l'exposition cumulée. Bien que la puissance de cette étude soit certainement faible, qu'aucune tentative pour reconstituer les expositions pour des périodes anciennes n'ait été faite, et bien que les témoins soient appariés sur l'usine (alors que les SMR sont certainement différents d'une usine à l'autre, comme cela apparaît dans les publications de Marsh *et al.* (1990 et 1996) qui incluent quatre usines de l'étude de Wong), ces résultats ne donnent aucune indication d'un risque associé à l'exposition aux fibres.

La cohorte européenne a fait l'objet d'une analyse approfondie utilisant des régressions de Poisson incluant des variables d'exposition directes et indirectes (Consonni *et al.* 1996). On a déjà décrit les résultats globaux concernant la durée d'emploi et le TEDE ; les résultats présentés ici concernent les analyses multivariées prenant en compte simultanément l'ensemble des variables. Les éléments essentiels qui ressortent de ces analyses particulièrement complètes et claires, sont les suivants. Le risque de cancer du poumon est accru pour les groupes présentant les plus longues durées d'emploi et les plus longs suivis : on observe une tendance et les RR se situent entre 2 et 3, presque tous significatifs ; ils atteignent des valeurs aux alentours de 4 lorsqu'on exclut les travailleurs de courte durée ( $\leq 1$  an). L'exposition cumulée est associée au risque de cancer du poumon parmi les travailleurs dont

le suivi dépasse 20 ans (RR presque toujours significatifs aux alentours de 3-4, mais sans qu'une tendance soit décelable en fonction du niveau d'exposition cumulée); cependant, lorsqu'on exclut les travailleurs de courte durée ( $\leq 1$  an d'emploi), les RR diminuent tout en restant relativement élevés, indiquant qu'une partie de l'excès observé n'est vraisemblablement pas expliqué par l'exposition aux fibres. Ces résultats sont confirmés lorsqu'on applique un décalage de 15 ans pour les expositions, la plupart des RR calculés étant alors légèrement plus élevés. On observe des tendances (non significatives) d'augmentation des risques en fonction de l'exposition cumulée dans les cohortes danoises et norvégiennes lorsque les travailleurs de courte durée sont exclus, le risque relatif se situant aux alentours de 2 (NS) pour les niveaux les plus élevés; par contre, aucune tendance n'apparaît dans les cohortes allemandes et suédoises. Finalement les données européennes montrent un effet assez net du TEDE et de la durée d'emploi, et donnent des indications (quoique moins clairement) d'un effet possible de l'exposition cumulée aux fibres.

### Conclusion

Au total, les données épidémiologiques concernant la cancérrogénicité de l'exposition aux fibres de laine de roche ne permettent pas un jugement tranché. Certains éléments plaident en faveur d'un effet cancérogène possible, mais d'autres arguments ne vont pas dans ce sens, et il existe d'importantes limites pour l'interprétation des résultats disponibles.

L'argument le plus *en faveur d'un effet cancérogène possible* est la constance d'un excès de risque de cancer du poumon dans les cohortes examinées, presque toujours significatif. De plus, cet excès a tendance à augmenter avec le TEDE dans presque toutes les cohortes, même si les SMR ne sont pas toujours significatifs; ceci est important, car une longue durée de suivi prend en compte les phénomènes de latence et atténue le *healthy worker effect*. L'analyse détaillée de la cohorte européenne apporte des indications supplémentaires assez convaincantes dans ce sens. Il ne semble pas que les excès observés puissent être totalement expliqués ni par des facteurs associés au statut social, ni par une consommation élevée de tabac dans les cohortes, ni par l'existence d'autres facteurs cancérogènes d'origine professionnelle. En effet, les SMR calculés avec des populations de référence locales (qui permettent de tenir compte, au moins en grande partie, des facteurs de statut social et du tabac) restent souvent significatifs, quand ils n'augmentent pas comme c'est parfois le cas. Une conclusion similaire peut être trouvée dans des analyses où on a comparé les risques chez les travailleurs de courte et de longue durée. Les données concernant le tabac, quand elles existent, qu'il s'agisse de données agrégées ou individuelles, montrent nettement que ce facteur ne peut jouer qu'un rôle marginal, quand il n'introduit pas un effet de confusion négatif. Les rares données concernant les facteurs de confusion professionnels ne semblent pas non plus indiquer un rôle important, encore qu'elles sont certainement trop partielles et/ou imprécises pour permettre d'exclure avec confiance

un effet de confusion résiduel. Au total, s'il semble qu'aucun des facteurs de confusion potentiels ne puisse expliquer à lui seul l'excès de cancer du poumon observé de façon pratiquement constante, on ne peut cependant complètement exclure que *les effets cumulés de tous ces facteurs* soient suffisants pour provoquer les excès observés, les données disponibles ne permettant de prendre en compte l'ensemble des facteurs de confusion avec une fiabilité satisfaisante.

Les arguments qui *vont dans le sens de l'absence d'un effet cancérogène* sont divers. Les excès de risque observés ne sont pas très élevés, ce qui les rend fragiles et potentiellement explicables par des effets de confusion résiduels non pris en compte par les analyses qui ne contrôlent que partiellement des facteurs très divers. Surtout, c'est l'absence de toute association convaincante entre les données d'exposition aux fibres et le risque de cancer du poumon qui jette un doute considérable sur l'effet cancérogène de celles-ci dans les cohortes étudiées. Pas la moindre indication d'une association n'est observée dans aucune des études américaines. Pour l'étude européenne, les analyses ne sont pas aussi totalement négatives, mais sont très loin d'être convaincantes et ne montrent que des associations ponctuelles, sans tendance claire. Enfin, le fait que les résultats ne sont pas concordants selon les usines incluses dans les cohortes (ni au sein des cohortes américaines et européenne, ni entre celles-ci) est gênant, quoique pouvant faire l'objet d'interprétations diverses, car il existe clairement un problème de puissance, certaines cohortes étant de taille restreinte, et les expositions peuvent différer d'une usine à l'autre, pour les fibres de laine de roche comme pour les autres facteurs professionnels. Une plus grande homogénéité inter-usines aurait facilité l'interprétation, alors que les résultats contrastés qui sont observés peuvent avoir des explications allant dans le sens de l'existence ou de l'absence d'un effet cancérogène des fibres de laine de roche

Finalement, les données disponibles présentent d'évidentes *limites méthodologiques* pour leur interprétation. La puissance des études analysées n'est certainement pas élevée, malgré leur taille globalement importante. En effet, les cohortes sont hétérogènes comme on vient de le voir, et certaines d'entre elles n'ont qu'un recul relativement faible (comme le montrent les pourcentages de décès observés) et un effectif restreint. Cette puissance est vraisemblablement d'autant moins élevée que les niveaux d'exposition estimés sont très faibles, comparativement à ceux des études positives concernant l'amiante qui est ici le facteur de risque de référence : on peut légitimement penser que, sous l'hypothèse d'un effet cancérogène, celui-ci est d'autant plus faible que l'exposition est basse, ce qui diminue la puissance des études, toutes choses égales par ailleurs. De plus l'évaluation des niveaux d'exposition est incertaine sur le plan épidémiologique, puisque l'exposition cumulée « carrière entière », qui est l'indicateur épidémiologique de référence en matière de cancérogenèse, repose sur des reconstitutions historiques dont la validité n'est pas évaluable.

une atténuation des risques observables, par différents mécanismes qui vont tous dans un sens d'une sous-estimation des risques relatifs : perte de puissance due à l'imprécision, biais vers l'unité des risques relatifs observés dans les analyses exposés/versus non-exposés du fait des erreurs de classement non différentielles, aplatissement des relations quantitatives exposition-effet en raison des erreurs de classement selon le niveau d'exposition. Concernant ce dernier point, le caractère resserré de la distribution des niveaux d'exposition dans les cohortes, dû à l'importante homogénéité des conditions d'exposition, est un inconvénient pour la mise en évidence de relations exposition-effet. Cet inconvénient n'est que partiellement compensé par l'analyse des durées d'emploi qui offrent un éventail de distributions plus large que les niveaux moyens d'exposition, du fait de la variabilité de la durée des carrières des travailleurs des cohortes ; les durées d'emploi étant fortement corrélées aux expositions cumulées, au moins dans la cohorte européenne, les résultats qui concernent cette variable sont très voisins de ceux qu'on observe à partir des indicateurs directs d'exposition.

*En conclusion*, l'ensemble des éléments réunis ne permet pas de conclure quant à l'existence d'un risque accru de cancer du poumon associé aux niveaux d'exposition ayant existé et existant actuellement dans l'industrie de la production de fibres de laine de roche, bien qu'il existe suffisamment d'indications pour considérer qu'un tel effet est possible. Il faut cependant considérer que pour des concentrations de fibres équivalentes, les études épidémiologiques concernant l'exposition à l'amiante n'observent pas non plus de risque accru de cancer du poumon, alors que le caractère cancérigène de l'amiante vis-à-vis du cancer du poumon est avéré. Il semble donc raisonnable de ne pas exclure qu'à des niveaux d'exposition plus élevés, un effet cancérigène éventuel puisse apparaître plus clairement, notamment pour des travailleurs d'autres secteurs que la production de fibres qui peuvent être exposés à des niveaux supérieurs à l'occasion de tâches d'intervention sur des matériaux contenant des fibres de laine de roche : Schneider (1996) cite des valeurs pouvant dépasser 1 f/ml pour des tâches effectuées par des utilisateurs de fibres, qu'il s'agisse de fibres de verre, de roche ou de fibres céramiques, ces tâches pouvant être effectuées pendant une proportion importante du temps de travail, se traduisant ainsi par des expositions cumulées vraisemblablement élevées.

## Mésothéliome

Les résultats concernant les mésothéliomes sont résumés dans le tableau 3-16.

Dans la sous-cohorte laine de roche/laine de laitier de l'étude européenne (Boffetta *et al.* 1997), 4 décès par mésothéliomes ont été observés. Ces 4 décès correspondent à un taux de mortalité brut d'environ 1,8 pour 100 000 (sur 221 871 personnes-années). Ce taux est du même ordre de grandeur que les taux masculins de mortalité par mésothéliome ou cancer de la plèvre observés

**Tableau 3-16 Risque de mésothéliome dans les cohortes laine de roche/laitier**

| Étude  | Nb. personnes-années                                      | Nb. méso. observés     | Nb. méso. attendus | Histoire professionnelle des cas observés |                      |           |              |              |
|--|---|------------------------|--------------------|---|----------------------|-----------|--------------|--------------|
|  |   |                        |                    | usine                                     | an. naiss.           | an. décès | début emploi | durée emploi |
| <b>C.M. USA</b><br>Marsh <i>et al.</i><br>1996b      | 88 451  | 1 décès<br>(Cohorte-O) | < 1                | usine                                     | an.                  | an.       | début        | durée        |
|  |   | 0 décès<br>(Cohorte-N) |                    | 17  | naiss.               | décès     | emploi       | emploi       |
|  |   |                        |                    |   | ?                    | 1982      | ?            | ?            |
| <b>C.M. Europe</b><br>Boffetta <i>et al.</i><br>1997 | 221 871<br>(13 430<br>avec durée<br>de suivi<br>> 30 ans) | 4 décès                | entre 2<br>et 5    | usine                                     | an.                  | an. dé-   | début        | durée        |
|  |   |                        |                    | 1   | naiss.               | cès       | emploi       | emploi       |
|  |   |                        |                    | 5   | 1923                 | 1975      | 1961         | < 1 an       |
|  |   |                        |                    | 12  | 1920                 | 1987      | 1960         | < 1 an       |
|  |   |                        |                    | 12  | 1926                 | 1984      | 1965         | 15 ans       |
|  | 1937  | 1988                   | 1962               | 12 ans                                    | } → exp. à l'amiante |           |              |              |

dans les pays industrialisés d'Europe occidentale (entre 1 et 2 pour 100 000). Ces derniers reflètent cependant l'exposition à l'amiante d'une partie de la population. En l'absence d'exposition à l'amiante, l'incidence de base des mésothéliomes est estimée à 1-2 cas par an par million. Le nombre de cas attendus serait alors inférieur à 1. Cependant, l'examen de l'histoire professionnelle des 4 cas ne va pas dans le sens d'un excès de mésothéliomes attribuable aux laines de roche/laitier. Parmi les 4 décès, 2 sont survenus relativement tôt après le début de l'emploi (14 et 17 ans), chez des travailleurs employés moins d'un an. Les deux autres décès ont été observés dans l'usine allemande. Une évaluation rétrospective des conditions de travail dans cette usine a mis en évidence une exposition potentielle à l'amiante pour la période 1940-1941. Ces deux cas de mésothéliome ont fait en outre l'objet d'une compensation pour maladie professionnelle attribuable à l'amiante.

Dans la cohorte américaine (Marsh *et al.* 1996), un seul décès par mésothéliome a été observé. Ce décès est survenu en 1982 dans la Cohorte-O. L'histoire professionnelle complète de ce travailleur n'est pas disponible.

*En conclusion*, aucune étude n'a pu clairement mettre en évidence un excès de mésothéliomes. Pour une maladie aussi rare, les études n'ont cependant pas la puissance nécessaire pour détecter une augmentation modérée de risque. De plus, le recul n'est peut-être pas encore suffisant, si l'on suppose que les temps de latence sont du même ordre que ceux observés pour l'amiante (entre 30 et 40 ans). Dans la cohorte européenne, par exemple, la répartition des personnes-années en fonction du temps écoulé depuis l'embauche montre que moins de 8 % des personnes-années contribuent à la catégorie 30 ans et plus. La possibilité d'un risque élevé de mésothéliome chez des travailleurs de la production de laine de roche/laitier ne peut donc être exclue.

## Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Les principaux résultats sur la mortalité par cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont résumés dans le tableau 3-17.

Dans la cohorte européenne (Boffetta *et al.* 1995), un excès de décès par cancer de la cavité buccale et du pharynx (SMR = 164, 16 décès observés) et un excès de décès par cancer du larynx (SMR = 176, 9 décès observés) sont observés. Pour l'ensemble des voies aéro-digestives supérieures (cavité buccale, pharynx, larynx), le SMR (SMR = 168) est significativement supérieur à 100. Cette mortalité élevée par cancer des VADS est retrouvée dans 4 usines (usines 1, 5, 8, 12, situées respectivement au Danemark, en Norvège, en Suède et en Allemagne) sur les 7 composant la sous-cohorte des travailleurs de la production de laine de roche/laitier.

La comparaison des SMR observés chez les travailleurs à court terme (durée totale d'emploi inférieure à 1 an) et chez les travailleurs à plus long terme ne fait pas apparaître de différence notable. Aucune relation avec la durée d'emploi et le temps écoulé depuis le premier emploi n'est observée. L'analyse en fonction du type d'emploi montre que l'excès de décès par cancer des VADS est plus important pour les emplois classés « mixtes ou non spécifiés », pour lesquels on observe un SMR significatif de 255 (16 décès).

Dans cette même cohorte, une étude de l'incidence des cancers, qui ne porte que sur les usines scandinaves, met également en évidence un excès significatif de cancers de la cavité buccale et du pharynx (SIR = 168, 33 cas observés), le nombre observé de cas incidents de cancers du larynx étant quant à lui légèrement inférieur au nombre attendu (SIR = 87, 8 cas observés). L'analyse en fonction de la durée d'emploi et du temps écoulé depuis le premier emploi ne révèle aucune tendance.

Dans la cohorte américaine<sup>6</sup> (Marsh *et al.* 1996b) aucun excès significatif n'est noté pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (Cohorte-N : SMR = 82, 3 cas observés ; Cohorte-O : SMR = 165, 2 cas observés). Un seul décès par cancer du larynx a été observé (dans la Cohorte-N, contre 2,2 attendus).

Parmi les deux cohortes permettant d'étudier la mortalité par cancer des VADS chez les travailleurs de la production de laine de roche ou de laitier, une seule indique un excès significatif. La puissance de la cohorte américaine est cependant faible pour ces cancers (moins 8 de cas attendus au total). Il est difficile d'attribuer l'excès observé dans la cohorte européenne à l'exposition aux fibres elles-mêmes, notamment en l'absence de toute relation avec les indicateurs d'exposition. Le rôle de facteurs de confusion comme l'alcool et le tabac doit être envisagé. Dans la cohorte laine de roche/laitier européenne,

6. Pour les études dans lesquelles les SMR ont été calculés à partir de taux nationaux et locaux, les résultats présentés sont (sauf indication contraire) basés sur les taux locaux.

Tableau 3-17 Cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) – Laine de roche et laine de laitier

| Étude                       | Cavité buccale, pharynx |  |                      | Larynx           |   |                    | Ensemble VADS  |  |                      | Relation avec indicateurs d'exposition |
|-----------------------------|-------------------------|--|----------------------|------------------|---|--------------------|--|--|----------------------|--|
|                             | observés                | SMR  | (IC à 95 %)          | observés         | SMR   | (IC à 95 %)        | observés   | SMR  | (IC à 95 %)          |  |
| <b>C.M. USA</b>             | <b>cohorte N</b>        |  |                      | <b>cohorte N</b> |   |                    | <b>cohorte N</b>   |  |                      | pas de relation                        |
| Marsh <i>et al.</i> 1996    | 3                       | SMR <sub>L</sub> = 82<br>SMR <sub>N</sub> = 61   | (17-239)<br>(13-178) | 1                | SMR <sub>L</sub> = 46<br>SMR <sub>L</sub> = 43                                    | (1-256)<br>(1-240) |  | SMR <sub>L</sub> = 68<br>SMR <sub>L</sub> = 55   | (18-174)<br>(15-141) |  |
|                             | <b>cohorte O</b>        |  |                      | <b>cohorte O</b> |   |                    | <b>cohorte O</b>   |  |                      |  |
|                             | 2                       | SMR <sub>L</sub> = 165<br>SMR <sub>L</sub> = 147 | (20-596)<br>(18-531) |                  | SMR <sub>L</sub> = 0<br>(nb. Att. = ?)<br>SMR <sub>L</sub> = 61<br>(nb. Att. = ?) |                    | SMR <sub>L</sub> = ?<br>(2/ ?)<br>SMR <sub>L</sub> = ?<br>(2/ ?) |  |                      |  |
| <b>C.M. Europe</b>          |                         |  |                      |                  |   |                    |  |  |                      |  |
| Boffetta <i>et al.</i> 1995 | 16                      | 164  | (94-266)             | 9                | 176   | (81-334)           |  | 168*   | (109-248)            | pas de relation                        |
| • durée de l'emploi ≥ 1 an  |                         | 133  | (57-262)             |                  | 196   | (72-427)           |  | 154  | (84-258)             |  |
| • durée de l'emploi < 1 an  |                         | 223  | (96-439)             |                  | 149   | (31-435)           |  | 197  | (98-353)             |  |
|                             |                         |  |                      |                  |   |                    |  | 255*<br>(emplois « mixtes<br>et non spécifiés ») |                      |  |

un excès non significatif de cancers de l'œsophage et un excès significatif de cirrhose du foie, pathologies associées à l'alcool, sont observés. La mortalité par cirrhose du foie est de plus particulièrement élevée dans le groupe des emplois « mixtes ou non spécifiés », qui présente également la mortalité par cancer des VADS la plus élevée. Ceci suggère une consommation d'alcool importante dans ce groupe de travailleurs, qui pourrait expliquer au moins en partie l'excès observé pour les cancers des VADS.

### Autres localisations de cancer

Un excès non significatif de décès par cancer du rectum est observé dans les sous-cohortes laine de roche/laitier américaines (Cohorte-N : SMR = 140, IC = 45-326, 5 décès ; Cohorte-O : SMR = 169, IC = 20-610, 2 décès) et européenne (SMR = 130, IC = 88-186, 30 décès). Aucune association avec la durée d'emploi et le temps écoulé depuis le premier emploi n'est observée dans la cohorte européenne. Aucun détail n'est fourni pour l'étude américaine, le faible nombre de décès ne permettant pas une analyse détaillée.

Des SMR non significativement élevés sont également observés pour les cancers de l'œsophage dans la Cohorte-N (SMR = 171, IC = 74-337, 8 décès) et dans la cohorte européenne (SMR = 148, IC = 83-244, 15 décès). Cet excès est plus important pour les travailleurs à court terme (durée d'emploi < 1 an) dans l'étude européenne. Aucun excès n'est observé dans la Cohorte-O (SMR = 92, IC = 2-512, 1 décès).

La mortalité élevée par cancer du pancréas observée dans la cohorte européenne (SMR = 140, IC = 98-195, 35 décès) et dans la Cohorte-O (SMR = 143, IC = 29-418, 3 décès) ne se retrouve pas dans la Cohorte-N (SMR = 100, IC = 43-197, 8 décès). A l'inverse, l'excès non significatif de décès par cancers de la prostate noté dans la cohorte américaine (Cohorte-N : SMR = 138, IC = 80-221, 17 décès ; Cohorte-O : SMR = 124, IC = 40-289, 5 décès) n'est pas signalé dans l'étude européenne (résultat non présenté).

L'excès de décès par cancer de la vessie observé dans le précédent suivi de l'étude européenne (Simonato *et al.* 1986) ne se confirme pas avec la dernière mise à jour de la cohorte (SMR = 108, IC = 65-169, 19 décès). Aucun excès n'est observé pour cette localisation dans la cohorte américaine (Cohorte-N : SMR = 76, IC = 16-222, 3 décès ; Cohorte-O : SMR = 82, IC = 2-457, 1 décès).

*En conclusion*, aucun excès significatif n'est observé. Seule la mortalité par cancer du rectum est élevée dans les trois cohortes, mais aucune relation avec des indicateurs indirects d'exposition n'apparaît dans la seule étude où cette relation a pu être évaluée.

L'ensemble des résultats ne permet pour aucune localisation de conclure à l'existence d'un risque élevé pour les travailleurs de la production de laine de roche/laitier.

## Laine de verre

Les études disponibles sont les sous-cohortes des études multicentriques américaine et européenne concernant des usines de laine de verre, qui ont fait l'objet d'études de cohorte, et pour certaines d'entre elles d'études complémentaires de type cas-témoins au sein d'une cohorte. On dispose aussi d'une étude de cohorte canadienne (Shannon *et al.* 1987) et d'une étude de cohorte française (Moulin *et al.* 1986). Comme pour la partie du rapport consacrée à la laine de roche, on utilisera préférentiellement les publications les plus récentes pour les études ayant fait l'objet de plusieurs publications : Marsh *et al.* 1990, Shannon *et al.* 1987, Boffetta *et al.* 1997, en ayant recours à des publications plus anciennes lorsque des données d'intérêt ne sont pas présentées dans la dernière publication et à des analyses détaillées de sous-cohortes incluses dans les études multicentriques lorsqu'elles sont disponibles (Chiazze *et al.* 1993 ; Gardner *et al.* 1988).

## Cancer du poumon

Les résultats de la cohorte C.M. USA concernent l'ensemble des cancers respiratoires (CIM-8 : 160-163). Sur l'ensemble de la cohorte, les cancers du poumon représentent plus de 95 % des cancers respiratoires (474/497). Le nombre exact de décès par cancer du poumon et la part des cancers du poumon parmi les cancers respiratoires ne sont cependant pas précisés pour la sous-cohorte laine de verre.

### *Résultats d'ensemble*

Le tableau 3-18 présente les principales caractéristiques des cohortes disponibles et les SMR globaux observés.

La cohorte américaine incluant toutes les usines de laine de verre montre un léger excès significatif de cancer du poumon, même lorsqu'on utilise une population de référence locale. Lorsqu'on exclut les usines fabriquant à la fois de la laine de verre et des filaments continus, cet excès n'est plus significatif ; on ne dispose pas des SMR spécifiques chez les travailleurs de courte durée. La petite cohorte canadienne, qui comporte moins de 20 décès par cancer du poumon montre un très net excès ; la population de référence est celle de la province d'Ontario où est située l'usine, et la définition de la cohorte exclut les travailleurs de courte durée (seuls ont été inclus les travailleurs ayant eu un emploi d'au moins 90 jours). La cohorte française n'inclut que 5 cas ; elle ne montre aucun excès, mais sa faible taille interdit toute conclusion (cette cohorte a étudié plus particulièrement le risque de cancer des voies aéro-digestives supérieures, et aucune analyse détaillée n'est présentée pour le cancer du poumon ; c'est pourquoi nous ne la mentionnerons plus dans la

**Tableau 3-18 Cancer du poumon. SMR selon la population de référence et les travailleurs de courte et longue durée**

| Cohorte                                   | N        | Décès |    |                | SMR                      |                             |                 |                   |
|---|----------|-------|----|----------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|
|   |          | n     | %  | nKP            | SMR <sub>L</sub><br>(IC) | SMR <sub>N</sub><br>(IC)    | CD              | LD                |
| <b>C.M. USA</b>                           |          |       |    |                |                          |                             |                 |                   |
| Marsh <i>et al.</i> 1990                  |          |       |    |                |                          |                             |                 |                   |
| <i>Ens. laine de verre</i>                | 14 815   | 5 044 | 34 | 340            | 112*<br>(107-132)        | NP                          | NP              | NP                |
| <i>Filaments excl. <sup>a</sup></i>       | ≈ 12 500 | NP    | NP | 99             | 107<br>(87-130)          | NP                          | NP              | NP                |
| <b>Canada</b>                             |          |       |    |                |                          |                             |                 |                   |
| Shannon <i>et al.</i> 1987<br>(usine slt) | 2 557    | 157   | 6  | 19             | 199*<br>(120-311)        | NP                          | NP              | NP                |
| <b>France</b>                             |          |       |    |                |                          |                             |                 |                   |
| Moulin <i>et al.</i> 1986                 | 1 374    | NP    | NP | 5 <sup>b</sup> | NP                       | 74 <sup>b</sup><br>(24-172) | NP              | NP                |
| <b>C.M. Europe</b>                        |          |       |    |                |                          |                             |                 |                   |
| Boffetta <i>et al.</i> 1995               | 8 335    | 1 936 | 23 | 157            | 112<br>(95-131)          | 127*<br>(108-149)           | 140<br>(64-266) | 127*<br>(107-150) |

a : usines produisant à la fois de la laine de verre et des filaments continus exclus.

b : données d'incidence (nombre de cas incidents ; SIR).

\* p < 0,05.

nKP : nombre de décès par cancer du poumon ; CD : courte durée ; LD : longue durée ; NP : non précisé.

suite de ce chapitre). Le sous-ensemble « laine de verre » de la cohorte européenne montre un excès significatif de cancer du poumon chez les travailleurs de longue durée ; le SMR pour les courtes durées est augmenté (140), mais de façon non significative. L'excès de cancer du poumon observé lorsqu'on utilise une population de référence nationale diminue (112) et n'est plus significatif lorsque la référence est locale.

On constate donc, pour les cohortes « laine de verre » (à l'exception de la petite cohorte française qui ne réunit que 5 cas), un excès de cancer du poumon dans toutes les cohortes prises en compte.

#### **Effet de confusion potentiel du tabac**

On a déjà discuté, dans la partie consacrée aux cohortes « laine de roche », les données disponibles qui n'orientent pas vers un effet du tabac qui pourrait, à lui seul, expliquer les excès de cancer du poumon observés.

#### **Effet de confusion potentiel dû aux autres cancérrogènes de l'environnement professionnel**

La seule étude disponible qui ait formellement étudié le rôle des autres cancérrogènes professionnels dans l'industrie de la laine de verre concerne

l'usine Owens-Corning, qui est incluse dans la cohorte américaine, dont elle compose environ 40 % de l'effectif total ; elle est donc raisonnablement informationnelle. Chiazzo *et al.* (1993) ont reconstitué rétrospectivement l'exposition à divers facteurs dans cette usine : amiante, talc, formaldéhyde, silice, fumées d'asphalte, particules totales. L'analyse du rôle de ces facteurs ne montre pas d'association avec le risque de cancer du poumon dans cette cohorte, et le risque associé à l'exposition aux fibres de laine de verre n'est pas diminué lorsqu'on ajuste sur les autres facteurs, indiquant l'absence d'un effet de confusion positif.

### ***Indicateurs indirects d'exposition***

Le tableau 3-19 présente quelques résultats globaux du SMR selon la durée d'emploi et le TEDE.

*Durée d'emploi* Dans la cohorte américaine, on note un excès significatif dans la catégorie de durée d'emploi la plus courte, cet excès disparaissant pour les durées les plus longues. Dans la cohorte canadienne, le très petit nombre de décès ne permet pas une analyse détaillée, mais aucune indication de modification du risque avec la durée d'emploi n'apparaît. Dans la cohorte européenne, la seule catégorie de durée d'emploi pour laquelle un excès significatif est observé est celle de 10-19 ans, cet excès disparaissant ensuite. Il n'apparaît donc aucune tendance à l'augmentation du risque avec la durée d'emploi.

*TEDE* Dans la cohorte américaine, on note une très légère augmentation monotone des SMR avec le TEDE ; cependant cette augmentation est très faible et loin de la significativité, et la tendance disparaît lorsque sont exclues les usines produisant également des filaments continus. La cohorte canadienne ne montre pas non plus d'association du risque avec le TEDE. Lorsque les sujets sont classés en deux catégories de TEDE ( $< 10$  ans ;  $\geq 10$  ans) et de durée d'emploi ( $< 5$  ans ;  $\geq 5$  ans), le SMR le plus élevé, mais très loin de la significativité car basé sur 2 décès observés, se situe au contraire dans les catégories les plus basses de ces deux variables. Dans la cohorte européenne, on observe par contre un excès significatif de cancer du poumon parmi les travailleurs ayant une durée de suivi  $\geq 20$  ans, le SMR n'augmentant pas pour la catégorie 30 ans et plus par rapport à celle ayant 20-29 ans de suivi. Au total, on n'observe pas de tendance caractérisée d'évolution du risque en fonction du TEDE.

### ***Indicateurs directs d'exposition***

La cohorte américaine a fait l'objet d'une analyse par régression de Poisson où la concentration moyenne de fibre et l'exposition cumulée ont été introduites avec d'autres variables d'intérêt (usine, durées de suivi et d'emploi, etc) (Marsh *et al.* 1990). On n'observe aucune association entre les variables d'exposition et le SMR.

Tableau 3-19 SMR selon la durée d'emploi et le TEDE — Cohortes laine de verre

| Cohorte                      | N        | Décès |    |     | SMR <sup>a</sup><br>IC à 95 %<br>(nKP) |                                    |                          |                         | Durée de l'emploi          |                         |                         |                        |
|------------------------------|----------|-------|----|-----|--|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
|                              |          | n     | %  | nKP | TEDE                                   |                                    |                          |                         | Durée de l'emploi          |                         |                         |                        |
|                              |          |       |    |     | ≤ 10                                   | 10-19                              | 20-29                    | 30 +                    | ≤ 10                       | 10-19                   | 20-29                   | 30 +                   |
| <b>C.M. USA</b>              |          |       |    |     |  |                                    |                          |                         |                            |                         |                         |                        |
| Marsh <i>et al.</i> 1990     |          |       |    |     |  |                                    |                          |                         |                            |                         |                         |                        |
| Ens. laine de verre          | 14 815   | 5 044 | 34 | 340 | 92<br>46-165<br>(11)                   | 107,6<br>80-142<br>(49)            | 111,4<br>92-133<br>(118) | 115<br>98-134<br>(162)  | 120,7*<br>104-139<br>(190) | 98,1<br>74-127<br>(56)  | 109,3<br>84-140<br>(62) | 97,4<br>67-138<br>(32) |
| Filaments excl. <sup>b</sup> | ≈ 12 500 | NP    | NP | 99  | 94,5<br>31-220<br>(5)                  | 105,6<br>66-160<br>(22)            | 117,1<br>87-154<br>(51)  | 90,8<br>56-139<br>(21)  | 133,9*<br>102-173<br>(59)  | 85,6<br>52-132<br>(20)  | 94,9<br>57-148<br>(19)  | 18,9<br>0.5-105<br>(1) |
| <b>Canada</b>                |          |       |    |     |  |                                    |                          |                         |                            |                         |                         |                        |
| Shannon 1987<br>(usine slit) | 2 557    | 157   | 6  | 19  | 244<br>30-881<br>(2)                   | 198<br>64-461<br>(5)               | 162<br>65-334<br>(7)     | 270<br>87-629<br>(5)    | 290<br>133-551<br>(9)      | 147<br>48-343<br>(5)    | 165<br>53-384<br>(5)    |                        |
| <b>C.M. Europe</b>           |          |       |    |     |  |                                    |                          |                         |                            |                         |                         |                        |
| Boffetta <i>et al.</i> 1995  | 8 335    | 1 936 | 23 | 157 | 79<br>42-135<br>(13)                   | 127 <sup>a</sup><br>92-171<br>(43) | 141*<br>106-185<br>(53)  | 136*<br>100-180<br>(48) | 115<br>92-142<br>(89)      | 168*<br>123-225<br>(45) | 117<br>66-193<br>(15)   |                        |

a : SMR<sub>L</sub> pour les études C.M. USA et Canada ; SMR<sub>N</sub> pour l'étude C.M. Europe.

b : usines produisant à la fois de la laine de verre et des filaments continus exclues.

Chiazze *et al.* (1993), dans l'étude cas-témoins au sein de la cohorte américaine Owens-Corning, observent un odds-ratio ajusté sur de nombreuses variables individuelles et d'exposition non significatif de 1,72 (IC : 0,76-3,8) dans la classe de niveau d'exposition cumulée 100-299 f/ml × mois (la catégorie de référence étant < 100 f/ml × mois) ; mais le odds-ratio de la classe la plus élevée ((300 f/ml × mois) est inférieur à 1. Il est par contre intéressant de noter que dans cette même analyse, on observe un doublement (non significatif) de risque de cancer du poumon chez les sujets ayant commencé à travailler avant 1945 par rapport à ceux qui ont commencé après cette date (odds-ratio : 1,94 ; IC : 0,85-4,4), et le risque de ceux qui ont commencé à travailler dans l'usine avant l'âge de 35 ans est environ 4 fois plus élevé que parmi ceux qui ont commencé après cet âge (odds-ratio pour les sujets ayant commencé après 35 ans : 0,24 ; IC : 0,08-0,71). Ces résultats ne sont pas expliqués par des variables de statut social ni par le tabagisme, qui sont pris en compte dans l'analyse, et peuvent indiquer un risque associé aux périodes les plus anciennes chez des sujets alors jeunes.

La cohorte canadienne n'a pas fait l'objet d'une analyse du risque en fonction des niveaux d'exposition.

On ne dispose pas d'une estimation des niveaux d'exposition pour l'ensemble des usines de laine de verre de la cohorte européenne. Il apparaît cependant (Boffetta *et al.* 1997) un risque significativement supérieur pour les travailleurs de la période dite « intermédiaire » entre celle où on n'utilisait pas de liant et où les opérations étaient essentiellement manuelles, et la période la plus récente où les niveaux d'exposition sont les plus faibles (Tableau 3-20).

**Tableau 3-20 Cancer du poumon. Nombre de décès et SMR selon la phase technologique dans la cohorte C.M. Europe**

| Phase         | Ensemble de la cohorte |                                 | Longue durée (≥ 1 an) |                                 |
|---------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
|               | nKP                    | SMR <sub>N</sub><br>(IC à 95 %) | nKP                   | SMR <sub>N</sub><br>(IC à 95 %) |
| ancienne      | 24                     | 113<br>(73-169)                 | 19                    | 107<br>(64-167)                 |
| intermédiaire | 109                    | 137*<br>(113-166)               | 100                   | 140*<br>(114-170)               |
| récente       | 24                     | 106<br>(68-158)                 | 21                    | 102<br>(63-156)                 |

\* P < 0,05

Ce résultat a d'autant plus d'intérêt que du fait de la période d'observation prise en compte, ce sont les travailleurs de la période intermédiaire qui fournissent le plus grand nombre de décès, ce qui donne une meilleure

puissance à l'analyse. Cependant, cet excès de risque observé est largement atténué lorsque le SMR est calculé avec des taux locaux.

Une étude cas-témoins a été réalisée au sein de la cohorte d'une des usines de l'étude européenne, en Grande-Bretagne (Gardner *et al.* 1988). Des mesures récentes de concentration atmosphérique en fibres ont été faites, mais n'ont pas été utilisées formellement dans l'analyse qui a étudié les risques par profession et secteur d'activité au sein de l'usine. Les niveaux sont du même ordre de grandeur que dans les autres cohortes. L'étude a porté sur 73 cas de cancer du poumon (dont 7 femmes) et 506 témoins. Cette étude est essentiellement négative, aucune association n'étant observée entre les professions exposées aux fibres et le risque de cancer du poumon. Un point d'intérêt particulier de cette étude est qu'un effort a été fait pour isoler l'exposition aux fibres « ultra-fines » qui ont été produites dans cette usine ; mais le trop petit nombre de travailleurs concernés ne permet pas une analyse valide du risque associé à cette exposition spécifique.

### **Conclusion**

Quelques indications de la possibilité d'un risque de cancer du poumon existent : SMR globaux significativement élevés, risques plus élevés dans certaines cohortes pour des périodes anciennes où l'exposition a vraisemblablement été plus importante, absence d'arguments solides concernant des effets de confusion liés au statut social, au tabac ou à d'autres facteurs professionnels cancérogènes.

Mais les données ne sont pas cohérentes et on n'observe pas d'association entre le risque et les indicateurs directs d'exposition. Cependant les données sont moins nombreuses que pour la laine de roche, et les niveaux d'exposition encore plus faibles. On ne peut donc pas exclure, malgré l'absence d'un risque associé à l'exposition aux fibres de laine de verre dans les cohortes étudiées, la possibilité d'un effet cancérogène à des niveaux plus importants, qui caractérisent vraisemblablement certaines catégories d'utilisateurs de ces fibres (Schneider 1996). Finalement toutes les observations faites à propos de la laine de roche sur les limites méthodologiques de l'interprétation des résultats s'appliquent ici, de façon encore plus nette, rendant particulièrement incertaines les conclusions qui peuvent être tirées des études épidémiologiques concernant la production de laine de verre.

### **Mésothéliome**

Le tableau 3-21 donne la description des cas de mésothéliome observés dans les différentes cohortes.

Dans la cohorte européenne, un décès par mésothéliome a été constaté parmi les travailleurs de la production de laine de verre (Boffetta *et al.* 1997). Ce décès est survenu 37 ans après la date d'embauche, avec une durée d'emploi de 25 ans.

Tableau 3-21 Risque de mésothéliome dans les cohortes laine de verre

| Étude   | Nb personnes<br>-années                            | Nb méso.<br>observés | Nb méso.<br>attendus | Histoire professionnelle<br>des cas observés |                 |                |                 |                 |
|---|--|----------------------|----------------------|--|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
|   |  |                      |                      | usine  | année<br>naiss. | année<br>décès | début<br>emploi | durée<br>emploi |
| <b>C.M. USA</b><br>Marsh 1990                       | NP   | 3 décès              | entre 1 et 2         |  |                 |                |                 |                 |
|   |  |                      |                      | 6  | ?               | 1980           | 1950            | 9 ans           |
|   |  |                      |                      | 9  | ?               | 1983           | 1940            | 6 ans           |
|   |  |                      |                      | 9  | ?               | ?              | ?               | ?               |
| <b>C.M. Europe</b><br>Boffetta <i>et al.</i> 1997   | 201 015<br>(22405 avec durée<br>de suivi > 30 ans) | 1 décès              | < 1                  | usine  | année<br>naiss. | année<br>décès | début<br>emploi | durée<br>emploi |
|   |  |                      |                      | 10   | 1935            | 1990           | 1953            | 25 ans          |
| <b>Cohorte Canada</b><br>Shannon <i>et al.</i> 1987 | 43 216   | 1 décès              | < 1                  |  | année<br>naiss. | année<br>décès | début<br>emploi | durée<br>emploi |
|   |  |                      |                      |  | 1910            | 1976           | 1948            | 19 ans          |
| <b>Cohorte France</b><br>Moulin <i>et al.</i> 1986  | 12 793<br>(3 178 avec durée<br>de suivi > 20 ans)  | 0                    | < 1                  |  |                 |                |                 |                 |

Trois décès ont été observés dans la sous-cohorte laine de verre de l'étude américaine (Marsh *et al.* 1990 ; Enterline *et al.* 1987). Deux sont survenus dans l'usine 9, produisant également des filaments continus. Un de ces cas a été revu par le panel de l'UICC et le diagnostic de mésothéliome n'a pas été confirmé. L'autre cas est décédé en 1983 après avoir été employé de 1940 à 1945. Le troisième décès, survenu en 1980, concerne un travailleur employé de 1954 à 1958 dans l'usine 6, mais également employé auparavant de 1940 à 1941 dans un chantier naval, et donc potentiellement exposé à l'amiante. Les deux usines (6 et 9) ont produit des fibres de faible diamètre ( $< 1,5 \mu\text{m}$ ).

Le nombre attendu de décès par mésothéliome a été estimé à 1,45 pour l'ensemble de la cohorte. Ce nombre doit être assez proche du nombre attendu pour les travailleurs de la laine de verre, qui forment la majorité de la cohorte.

Dans la cohorte canadienne de travailleurs d'une usine de laine de verre (Shannon *et al.* 1987), les dossiers cliniques des cas de cancer ont été examinés, et le diagnostic de mésothéliome a été évoqué pour un cas de cancer de l'estomac. Après l'examen de matériel histologique par trois anatomo-pathologistes, le diagnostic de mésothéliome n'a pas été confirmé.

Aucun cas de mésothéliome n'a été observé dans l'étude française (Moulin *et al.* 1986).

Comme pour les études concernant la laine de roche, les cohortes de travailleurs de la production de laine de verre n'ont pas la puissance et le recul suffisants pour mettre en évidence un excès de mésothéliomes. L'existence d'un tel excès, bien que non démontrée jusqu'à présent, ne peut donc être exclue.

## Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Les résultats concernant les cancers des voies aéro-digestives supérieures sont résumés dans le tableau 3-22.

Dans l'étude européenne (Boffetta *et al.* 1995), un excès non significatif de décès par cancer de la cavité buccale et du pharynx est observé (SMR = 130, 10 décès observés). Des SMR élevés sont observés dans 3 usines (usines 7 en Suède, 10 au Royaume-Uni, 14 en Italie) sur les 5 composant la sous-cohorte des travailleurs de la production de laine de verre.

Le SMR pour les cancers du larynx est inférieur à 100 (SMR = 93, 4 décès observés). Toutefois, les 4 décès par cancer du larynx sont tous survenus dans l'usine italienne (usine 14), pour laquelle le SMR atteint 320 (IC = 87-819). Ces 4 décès avaient déjà été observés lors du précédent suivi de la cohorte, pour lequel on observait, dans l'usine italienne, un excès de cancers du larynx, augmentant avec la durée d'emploi, le temps écoulé depuis le premier emploi et un score d'exposition cumulée (Bertazzi *et al.* 1986). Aucun autre décès par

Tableau 3-22 Risque de cancers des VADS dans les cohortes laine de verre

| Étude  | Cavité buccale, pharynx |                  |         | Larynx |                  |        | Ensemble VADS |                  |         | Relation avec indicateurs d'exposition   |
|--|-------------------------|------------------|---------|--------|------------------|--------|---------------|------------------|---------|--|
|  | obs.                    | SMR <sub>N</sub> | IC      | obs.   | SMR <sub>N</sub> | IC     | obs.          | SMR <sub>N</sub> | IC      |  |
| <b>C.M. USA</b><br>Marsh <i>et al.</i> 1990                              | NP                      | NP               | NP      | NP     | NP               | NP     | NP            | NP               | NP      | NP                                       |
| <b>C.M. Europe</b><br>Boffetta <i>et al.</i> 1997<br>durée emploi ≥ 1 an | 10                      | 130              | 62-239  | 4      | 93               | 25-239 | 14            | 117              | 64-196  | pas de relation                          |
|  | 10                      | 147              | 70-270  | 4      | 108              | 29-277 | 14            | 133              | 73-223  |  |
| <b>Cohorte Canada</b><br>Shannon <i>et al.</i> 1987                      | NP                      | NP               | NP      | NP     | NP               | NP     | NP            | NP               | NP      | NP                                       |
| <b>Cohorte France</b><br>Moulin <i>et al.</i> 1986                       | 14                      | SIR = 213        | 116-357 | 5      | SIR = 230        | 75-536 | 19            | SIR = 218        | 131-341 | relation positive avec la durée d'emploi |

cancer du larynx n'est cependant survenu dans cette usine pendant les sept années de suivi supplémentaires.

Pour l'ensemble des cancers des VADS, le SMR est de 117. Aucun décès par cancer des VADS n'a été observé chez les travailleurs à court terme (durée d'emploi < 1 an). Les SMR observés chez les travailleurs ayant une durée d'emploi au moins égale à un an sont donc légèrement plus élevés, bien que non significatifs (cavité buccale, pharynx : SMR = 147 ; larynx : SMR = 108 ; ensemble VADS : SMR = 133).

L'étude d'incidence (qui ne prend pas en compte l'usine italienne) ne met pas en évidence de risque de cancer des VADS significativement élevé (cavité buccale, pharynx : SIR = 88, 7 cas observés ; larynx : SIR = 171, 5 cas observés).

L'analyse en fonction de la durée d'emploi et du temps écoulé depuis le premier emploi ne met en évidence aucune relation nette avec la mortalité ou l'incidence des cancers des VADS.

Dans le dernier suivi de la cohorte des travailleurs de la production de fibres minérales artificielles aux États-Unis (Marsh *et al.* 1990), les résultats concernant les cancers des VADS ne sont pas présentés spécifiquement pour la sous-cohorte des travailleurs de la laine de verre. Sur l'ensemble de la cohorte, composée majoritairement de travailleurs d'usines de laine de verre, on observe cependant un excès non significatif de décès par cancer des VADS. Les SMR<sub>L</sub> sont de 131,9 (IC = 96-177) pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (44 décès observés), de 120,4 (IC = 75-184) pour les cancers du larynx (21 décès observés) et de 128 (IC = 99-163) pour l'ensemble des VADS.

L'étude canadienne d'une cohorte de travailleurs d'une usine de laine de verre (Shannon *et al.* 1987) ne mentionne pas de décès par cancer des VADS.

L'étude de cohorte conduite en France dans une usine de fabrication de laine de verre (Moulin *et al.* 1986) met en évidence une incidence significativement élevée de cancers des VADS (SIR = 218, 19 cas observés). Cette incidence élevée est retrouvée pour toutes les localisations : larynx (SIR = 230, 5 cas observés), cavité buccale (SIR = 301, 9 cas observés) et pharynx (SIR = 140, 5 cas observés). L'excès de cancers des VADS est limité aux travailleurs de la production, et les SIR augmentent avec la durée d'exposition. La consommation de tabac des sujets présents dans l'usine au moment de l'enquête ne semble pas différer de celle de la population française. Les nombres de cas attendus sont cependant calculés à partir de taux d'incidence observés dans d'autres départements que celui où est situé l'usine. L'utilisation d'une population de référence discutable explique difficilement toutefois la relation observée avec la durée d'emploi et le fait que l'excès soit limité aux travailleurs de la production. Cette cohorte a fait l'objet d'un nouveau suivi par d'autres auteurs (Czernichow, rapport non publié). Avec trois ans d'incidence supplémentaires, 3 nouveaux cas ont été observés. Les SIR diminuent

nettement par rapport à l'étude précédente [larynx : SIR = 118 (IC = 43-256), 6 cas observés ; cavité buccale, pharynx : SIR = 155 (IC = 89-252), 16 cas observés ; ensemble des VADS : SIR = 143 (IC = 90-216)]. Le risque élevé observé précédemment ne semble donc pas se confirmer. Cependant, la relation avec la durée d'exposition subsiste, les 3 nouveaux cas étant survenus chez des travailleurs exposés plus de 20 ans.

Seules deux études (Bertazzi *et al.* 1986 ; Moulin *et al.* 1986) ont mis en évidence un excès significatif de cancers de la cavité buccale, du pharynx et/ou du larynx, compatible avec une origine professionnelle car associé à des indicateurs d'exposition. Il est intéressant de noter que les seules études positives proviennent de pays dans lesquels l'incidence de ces cancers est élevée. Ces résultats sont toutefois basés sur un faible nombre de cas, ne semblent pas être confirmés après extension de la période de suivi et ne sont pas non plus confirmés par les résultats globaux de la cohorte européenne. En outre, les résultats de la plus importante cohorte de travailleurs de la production de laine de verre ne sont pas disponibles pour ces localisations. Il est donc difficile d'émettre un jugement concernant l'éventuel effet de l'exposition aux fibres de laine de verre sur la survenue de cancers des voies aéro-digestives supérieures.

### Autres localisations de cancer

Dans la cohorte européenne (Boffetta *et al.* 1995), des SMR légèrement élevés, non significatifs, sont observés pour les cancers de la vessie ( $SMR_N = 117$  ; IC = 67-191 ; 16 décès) et du rectum ( $SMR_N = 114$  ; IC = 71-173 ; 22 décès), l'excès étant limité aux travailleurs employés moins d'un an pour ce dernier site. Des excès pour ces localisations étaient déjà observés pour la précédente mise à jour, et les SMR diminuent avec l'extension de la période de suivi. Aucune relation n'est observée avec la durée d'emploi et le temps écoulé depuis le premier emploi.

Un excès significatif de décès par cancer des os est également observé ( $SMR_N = 276$  ; IC = 101-602 ; 6 décès observés). Un cas de cancer des os est signalé dans la cohorte française (Moulin *et al.* 1986). Aucun résultat concernant cette localisation de cancer n'est présenté dans les autres cohortes.

Dans la cohorte canadienne (Shannon *et al.* 1987) un  $SMR_L$  de 166 (IC = 45-425), non significatif et basé sur 4 décès seulement, est observé pour les cancers des organes génito-urinaires. Les SMR sont inférieurs à 100 pour les autres groupes de localisations étudiés (système digestif et système hémato-poiétique).

Dans la cohorte américaine (Marsh *et al.* 1990), aucun résultat sur les cancers non respiratoires n'est donné spécifiquement pour le secteur laine de verre.

laine de verre ne sont effectivement disponibles que pour la cohorte européenne. Bien qu'aucun excès cohérent n'apparaisse, il n'est pas possible de conclure de façon définitive à partir d'une seule étude.

## Filaments continus

L'étude des effets de l'exposition aux filaments continus sur la santé est réalisée à partir de l'étude C.M. USA et C.M. Europe, dans lesquelles plusieurs entreprises produisaient des filaments continus. Deux autres études de cohorte, l'une réalisée au Canada et l'autre en Caroline du Sud (États-Unis) complètent cette analyse (Shannon *et al.* 1990 ; Chiazze *et al.* 1997). Une étude cas témoins dans la cohorte de Caroline du Sud a également été mise en place. Une description détaillée de ces études figure dans la deuxième partie de ce chapitre.

## Cancer du poumon

Les résultats de la cohorte C.M. USA concernent l'ensemble des cancers respiratoires (CIM-8 :160-163).

### Résultats d'ensemble

Le tableau 3-23 présente les SMR par cancer du poumon.

**Tableau 3-23 SMR par cancer du poumon selon la population de référence**

| Cohorte  | N     | Décès |    |     | SMR (IC 95 %)             |                           |
|--|-------|-------|----|-----|---------------------------|---------------------------|
|  |       | n     | %  | nKP | SMR <sub>L</sub>          | SMR <sub>N</sub>          |
| <b>C.M. USA</b> <sup>1</sup><br>Enterline <i>et al.</i> 1987                       | 3 435 | 988   | 29 | 64  | 92 (71-120) <sup>2</sup>  | 95 (73-123)               |
| <b>C.M. USA</b> <sup>3</sup><br>Marsh <i>et al.</i> 1990                           | 3 435 | np    | np | 84  | 98 (78-122)               | np                        |
| <b>C.M. Europe</b><br>Boffetta <i>et al.</i> 1995)                                 | 4 159 | 327   | 8  | 25  | 107 (69-157)              | 127 (83-188)              |
| <b>Canada</b><br>Shannon <i>et al.</i> 1990  | 1 465 | 96    | 7  | 11  | 136 (68-243)              | np                        |
| <b>Caroline du Sud</b><br>Chiazze <i>et al.</i> 1997<br>Watkins <i>et al.</i> 1997 | 4 631 | 598   | 13 | 53  | 101 (75-133) <sup>2</sup> | 103 (77-136) <sup>2</sup> |

1 : Suivi jusqu'en 1982.

2 : Calcul par les auteurs du présent rapport.

3 : Suivi jusqu'en 1985.

A la fin du suivi en 1982, 64 sujets de la cohorte C.M.USA étaient décédés d'un cancer du poumon, pour 67,4 décès attendus en prenant la population

nationale américaine comme référence (SMR = 95, Enterline *et al.* 1987). Le nombre de décès par cancer du poumon dans la cohorte C.M. Europe est légèrement supérieur à la mortalité attendue (SMR<sub>N</sub> = 127 ; IC = 83-188), sans atteindre la significativité statistique. Toutefois, l'exclusion des travailleurs de courte durée (< 1 an) entraîne une diminution du SMR (SMR<sub>N</sub> = 111 ; IC = 61-186). On observe des résultats similaires dans l'étude de Caroline du Sud (Chiazze *et al.* 1997).

Si l'on considère les SMR calculés à partir de la mortalité régionale de référence, le nombre de décès par cancer du poumon observé est très proche du nombre attendu, et les SMR<sub>L</sub> non significativement différents de 100. De même que ci-dessus, l'exclusion des travailleurs de courte durée dans la cohorte C.M. Europe conduit à une diminution de la valeur du SMR (SMR<sub>L</sub> = 90 ; IC = 50-148). Ainsi dans l'ensemble, la mortalité par cancer du poumon des sujets de ces cohortes n'est pas significativement différente de la mortalité par cancer du poumon de la population générale prise en référence.

#### ***Effet de confusion potentiel dû au tabac et aux autres cancérogènes de l'environnement professionnel***

Comme cela a été souligné précédemment, le tabac est un facteur de confusion potentiel important. L'absence d'information sur la consommation de tabac individuelle des sujets des cohortes conduit à étudier de façon indirecte le rôle potentiel du tabac dans les résultats présentés ci-dessus. Il faut néanmoins souligner que l'on se situe dans un contexte où l'on ne décèle pas d'excès de mortalité par cancer du poumon dans ces cohortes. La question qui se pose alors est l'existence d'un biais de confusion négatif lié au tabac, si les sujets des cohortes fumaient en moyenne moins que la population générale de référence, empêchant ainsi de mettre en évidence un risque lié à l'exposition aux filaments continus.

Par ailleurs, le problème d'une confusion possible liée aux autres cancérogènes de l'environnement ne se pose pas réellement puisque l'on n'observe pas d'excès de mortalité par cancer du poumon dans ces cohortes.

*Autres causes de décès potentiellement dues au tabac* Comme le montre le tableau 3-24, on n'observe pas dans l'ensemble de différence significative de mortalité pour les causes suivantes : cardiopathies ischémiques, cancer de vessie et causes externes. Ces résultats étayent l'hypothèse que les sujets inclus dans les cohortes avaient une consommation de tabac similaire à celle de la population de référence.

*Utilisation de données agrégées de consommation de tabac* L'étude cas témoins réalisée sur l'ensemble de la cohorte américaine afin de mieux tenir compte de l'effet de confusion potentiel du tabac n'a pas donné lieu à des analyses statistiques ajustées sur la consommation de tabac spécifiquement pour la sous cohorte filaments continus. A partir des résultats de cette enquête et en se basant sur la consommation de tabac des témoins, les auteurs ont montré que

**Tableau 3-24 SMR<sub>N</sub> (IC 95 %) pour différentes pathologies associées au tabac selon les études**

| Cohorte*   | Cardiopathies ischémiques | Cancer de la vessie | Causes externes |
|--|---------------------------|---------------------|-----------------|
| <b>C.M. Europe</b><br>Boffetta <i>et al.</i> 1995    | 120 (94-152)              | 0 (0-206)           | 187 (146-236)   |
| <b>Canada</b><br>Shannon <i>et al.</i> 1990          | np                        | np                  | 79 (46-126)     |
| <b>Caroline du Sud</b><br>Chiazze <i>et al.</i> 1997 | 83 (67-101)               | 108 (92-167)        | 123 (98-151)    |

\* Ces résultats ne sont pas disponibles pour l'étude C.M.USA.

l'ensemble de la cohorte avait une consommation de tabac tout à fait comparable à la consommation de la population américaine. Chiazze *et al.* ont également développé une étude cas témoins au sein de la cohorte. Cette étude comprenait 47 cas et 122 témoins, mais les données de consommation de tabac concernent 34 cas seulement. Il est de plus difficile d'utiliser ces résultats, car les auteurs ont considéré comme facteur de risque non pas l'exposition des salariés aux filaments continus mais l'exposition « aux fibres respirables bêta ». Il s'agit de fibres qui ont été fabriquées pendant une courte période de la vie de l'entreprise (1963-1968) dans un seul département. Les odds-ratio associés à l'exposition aux fibres bêta étaient de 0,9 (IC = 0,4-2,2) pour l'ensemble des cas et les témoins et de 0,8 (IC = 0,3-2,2) si l'analyse était restreinte aux fumeurs.

*En conclusion*, il est peu vraisemblable que l'absence d'excès de mortalité par cancer du poumon dans ces cohortes soit liée à un effet de confusion négatif du tabac.

### Indicateurs indirects d'exposition

*Étude en fonction du temps écoulé depuis l'embauche* Comme nous l'avons précédemment signalé, l'étude en fonction du temps écoulé depuis l'embauche permet de prendre en compte, d'une part, l'effet de sélection à l'embauche (*healthy worker effect*) et, d'autre part, le temps de latence nécessaire au développement de la maladie. Les SMR par cancer du poumon dans les deux cohortes C.M. USA et C.M. Europe en fonction du temps écoulé depuis l'embauche sont présentés dans le tableau 3-25. Les résultats ne montrent aucune tendance à l'augmentation des SMR en fonction du temps écoulé depuis l'embauche.

L'étude de cohorte canadienne ne montre pas non plus d'augmentation des SMR par cancer du poumon en fonction du temps écoulé depuis l'embauche (Shannon *et al.* 1990). On observe à l'inverse une diminution des SMR entre les décès survenus moins de 15 ans après le début d'exposition (SMR = 209 ; IC = 57-535) et ceux survenus après plus de 15 ans (SMR = 114 ; IC = 46-235). Il faut toutefois noter que ces résultats sont observés sur un petit nombre

**Tableau 3-25 SMR par cancer du poumon en fonction du temps écoulé depuis l'embauche**

| Cohorte               | Temps écoulé depuis l'embauche (années) |             |              |             | Total        |
|-----------------------|---|-------------|--------------|-------------|--------------|
|                       | < 10                                    | 10-19       | 20-29        | ≥ 30        |              |
| <b>C.M. Europe</b>    |   |             |              |             |              |
| nKP                   | 9                                       | 10          | 6            | 0           | 25           |
| SMR <sub>L</sub> (IC) | 183 (83-347)                            | 83 (40-152) | 98 (36-213)  | 0 (0-1 272) | 107 (69-157) |
| <b>C.M. USA</b>       |   |             |              |             |              |
| nKP                   | 6                                       | 8           | 42           | 28          | 84           |
| SMR <sub>L</sub> (IC) | 103 (38-224)                            | 47 (20-93)  | 122 (87-166) | 99 (66-144) | 98 (78-122)  |

de décès respectivement 4 et 7. Enfin l'étude de Chiazzè *et al.* ne publie pas de résultats en fonction de ce paramètre.

En résumé, les résultats ne permettent pas d'observer une augmentation du risque de cancer du poumon parallèle à une augmentation du temps écoulé depuis l'embauche. Ce résultat n'est pas en faveur d'un lien entre l'exposition aux filaments continus et le cancer du poumon.

*Étude en fonction de la durée d'emploi* Les SMR estimés en fonction de la durée d'emploi dans les deux études C.M. Europe et C.M. USA, figurent dans le tableau 3-26. Ces résultats ne sont pas publiés dans les deux autres études de cohorte du Canada et de Caroline du Sud (Shannon *et al.* 1990 ; Chiazzè *et al.* 1997). Les résultats ne montrent aucune tendance à l'augmentation du risque en fonction de la durée d'emploi.

L'étude simultanée du rôle de la durée d'emploi et du temps écoulé depuis l'embauche ne modifie pas les précédents résultats. La prise en compte du

**Tableau 3-26 SMR par cancer du poumon selon la durée d'emploi**

| Cohorte            | Durée d'emploi (années) |              |              |             |              | ≥ 30        |
|--------------------|-------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
|                    | < 10                    |              | 10-19        | 20-29       |              |             |
|                    | < 1                     | 1-4          | 5-9          |             |              |             |
| <b>C.M. Europe</b> |                         |              |              |             |              |             |
| nKP                | 10                      | 5            | 6            | 10          | 6            | 0           |
| SMR (IC)           | 188 (90-436)            | 115(37-268)  | 141 (52-307) | 83 (40-152) | 98 (36-213)  | 0 (0-1 272) |
| <b>C.M. USA</b>    |                         |              |              |             |              |             |
| nKP                |                         | 51           |              | 12          | 18           | 3           |
| SMR (IC)           |                         | 113 (84-149) |              | 61 (31-107) | 121 (72-191) | 54 (11-158) |

temps écoulé depuis l'embauche ne fait pas apparaître de lien entre la durée d'emploi à la production de filaments continus et le risque de cancer du poumon. Inversement, la prise en considération de la durée d'emploi ne permet pas de mettre évidence un lien entre l'exposition et la mortalité par cancer du poumon, quel que soit le délai écoulé depuis l'embauche.

L'absence totale de relation entre le risque de cancer du poumon et la durée d'emploi quel que soit le délai écoulé depuis l'embauche ne milite pas en faveur d'une relation entre l'exposition aux filaments continus et le risque de cancer du poumon.

### **Indicateurs directs d'exposition**

Des mesures environnementales ont été réalisées lors de la mise en place de l'étude de cohorte américaine dans toutes les entreprises (sauf une) (Enterline *et al.* 1987). Ces mesures ont permis la construction de matrices emplois-expositions. Les résultats présentés concernent les fibres d'un diamètre inférieur à 3 µm. Les niveaux d'exposition dans les trois entreprises spécifiques de la production de filaments continus étaient en moyenne très faibles, respectivement de 0,021, 0,003 et 0,005 f/ml. De même les niveaux moyens d'exposition cumulée étaient très faibles (2,7, 0,5 et 0,5 f/ml × mois). L'analyse des SMR par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée ne fait apparaître aucune tendance significative (Tableau 3-27).

**Tableau 3-27 SMR par cancer du poumon dans la cohorte C.M. USA en fonction de l'exposition cumulée**

| Exposition cumulée<br>(f/ml × mois) | Personnes-années | Décès observés | SMR <sub>L</sub> (IC) |
|-------------------------------------|------------------|----------------|-----------------------|
| < 2,14                              | 77 146           | 53             | 96 (72-126)           |
| 2,14-4,67                           | 5 386            | 3              | 51 (11-149)           |
| 4,67-9,99                           | 3 864            | 7              | 117 (47-241)          |
| ≥ 10                                | 625              | 1              | 62 (2-345)            |

L'étude de Shannon *et al.* (1990) a également recherché l'existence d'une relation entre l'exposition cumulée et la mortalité par cancer du poumon. Aucune tendance n'est mise en évidence à partir de cette analyse.

*En conclusion*, la prise en compte du niveau d'exposition ne permet pas de mettre en évidence un excès de mortalité par cancer du poumon en relation avec cette exposition.

### **Conclusion**

Les études de cohorte disponibles et spécifiques de la production de filaments continus ne nous permettent pas de mettre en évidence un lien entre cette

exposition et le risque de cancer du poumon. Il faut toutefois souligner que les filaments continus ont un diamètre de 10 µm environ, et donc peu respirables. Une faible proportion de ces fibres ont un diamètre de 3 µm et moins, mais les niveaux d'exposition à ces fibres dites « respirables » sont en moyenne très faibles, 10 fois moins élevés que ceux observés dans les usines de production de laine de roche et laine de laitier incluses dans la cohorte américaine.

Bien que la puissance de ces études soit relativement faible pour mettre en évidence un risque de cancer du poumon, l'exposition aux filaments continus ne semble pas associée à une augmentation du risque de cancer du poumon.

Cette conclusion n'est applicable, en toute rigueur, qu'à l'industrie de production. Néanmoins les quelques études disponibles montrent que les niveaux d'exposition aux filaments continus sont également très faibles chez les utilisateurs (inférieurs à 0.5 f/ml).

### Mésothéliome

Aucun cas de mésothéliome n'a été observé dans les études portant sur des travailleurs d'usines ne produisant que des filaments continus (Boffetta *et al.* 1997 ; Marsh *et al.* 1990 ; Shannon *et al.* 1990 ; Chiazzes *et al.* 1997, Watkins *et al.* 1997) (Tableau 3-28).

**Tableau 3-28 Mésothéliomes**

| Étude   | Nb personnes-années                          | Nb mésothéliomes observés | Nb mésothéliomes attendus |
|---|--|---------------------------|---------------------------|
| <b>C.M. USA</b><br>Marsh <i>et al.</i> 1990                   | NR   | 0                         | < 1                       |
| <b>C.M. Europe</b><br>Boffetta <i>et al.</i> 1997             | 66 665<br>(durée de suivi ≥ 30 ans : 332)    | 0                         | < 1                       |
| <b>Canada</b><br>Shannon 1990                                 | 28 214<br>(durée de suivi ≥ 15 ans : 10 341) | 0 ?<br>(NR)               | < 1                       |
| <b>Caroline du Sud (USA)</b><br>Chiazzes 1997<br>Watkins 1997 | 114 731                                      | 0                         | < 1                       |

Les problèmes de puissance et de recul insuffisants sont encore plus importants dans le cas des filaments continus que pour les fibres évoquées précédemment, et rendent spécialement hasardeuse une conclusion sur le risque de mésothéliome.

### Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Tableau 3-29 Risque de cancers des VADS dans les cohortes « Filaments continus »

| Étude  | Cavité buccale, pharynx |                        |        | Larynx |                        |        | Ensemble VADS |  |                  | Relation avec indicateurs d'exposition |
|--|-------------------------|------------------------|--------|--------|------------------------|--------|---------------|--|------------------|--|
|  | obs.                    | SMR                    | IC     | obs.   | SMR                    | IC     | obs.          | SMR  | IC               |  |
| <b>C.M. USA</b><br>Marsh <i>et al.</i> 1990                              | NP                      | NP                     | NP     | NP     | NP                     | NP     | NP            | NP   | NP               | NP                                     |
| <b>C.M. Europe</b><br>Boffetta <i>et al.</i> 1995<br>durée emploi ≥ 1 an | 3                       | SMR <sub>N</sub> = 147 | 30-429 | 2      | SMR <sub>N</sub> = 123 | 15-444 | 5             | SMR <sub>N</sub> = 136<br>SMR <sub>N</sub> = 132 | 44-317<br>27-385 | pas de relation                        |
| <b>Canada</b><br>Shannon <i>et al.</i> 1990                              | NP                      | NP                     | NP     | NP     | NP                     | NP     | NP            | NP   | NP               | NP                                     |
| <b>Caroline du Sud</b><br>Chiazze <i>et al.</i> 1997                     | 2                       | SMR <sub>L</sub> = 87  | 11-315 | 2      | SMR <sub>L</sub> = 126 | 15-455 | 4             | SMR <sub>L</sub> = 103                           | 28-264           | NP                                     |

Dans l'étude de cohorte effectuée dans une usine canadienne de filaments continus, Shannon *et al.* (1990) ne signalent pas de mortalité élevée pour les cancers des VADS, mais les résultats concernant ce site ne sont pas présentés.

L'article de Marsh *et al.* (1990) sur la cohorte des États-Unis ne présente pas non plus de résultats spécifiques sur la mortalité par cancer des VADS chez les travailleurs de la production de filaments continus.

Dans la cohorte européenne, des SMR non significativement différents de 100, bien que légèrement élevés, sont observés pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (SMR = 147, 3 décès observés) et pour les cancers du larynx (SMR = 123, 2 décès observés). Au total, 5 décès par cancer des VADS sont observés, contre 3,67 attendus.

La cohorte de Caroline du Sud ne présente pas de mortalité élevée par cancer des VADS (Chiazze *et al.* 1997 ; Watkins *et al.* 1997).

D'après les résultats publiés, aucun excès de cancers des VADS n'est mis en évidence chez des travailleurs de la production de filaments continus. Pour ces cancers, la puissance statistique des études n'est cependant pas suffisante pour détecter une augmentation modérée de la mortalité.

### **Autres localisations de cancer**

Dans les deux études pour lesquelles sont présentés des résultats sur les cancers non respiratoires (Boffetta *et al.* 1997 ; Chiazze 1997 et Watkins 1997), aucun excès significatif n'est mis en évidence. Les nombres de décès sont faibles pour toutes les localisations et ne permettent pas de tirer de conclusions.

### **Autres fibres**

Peu d'études donnent des résultats permettant d'évaluer le risque de cancer associé à l'exposition à d'autres fibres que les laines de roche, de verre ou les filaments continus. La seule étude de cohorte disponible est une étude finlandaise de travailleurs exposés à la wollastonite (Huuskonen *et al.* 1983a).

Deux études cas-témoins permettent d'évaluer l'association entre expositions associées à la culture de la canne à sucre et risque de cancer du poumon (Brooks *et al.* 1992) et/ou de mésothéliome (Brooks *et al.* 1992 ; Sinks *et al.* 1994).

Le tableau 3-30 résume les résultats disponibles.

### **Cancer du poumon**

Dans l'étude finlandaise de travailleurs exposés à la wollastonite (Huuskonen *et al.* 1983a), un SMR de 80, non significatif et basé sur 4 décès, est observé

Tableau 3-30 Cancer du poumon et mésothéliome dans les études « autres fibres »

| Étude   | Nombre de sujets  | Résultats  | Commentaires   |
|---|---|--|--|
| <b>Finlande</b><br>Cohorte Wollastonite<br>Huuskonen <i>et al.</i> 1983           | 238<br>(5 569 personnes-années)                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>cancer du poumon :<br/>hommes : 4 obs. ;<br/>SMR = 80 [22-205]<br/>femmes : 0 obs.</li> <li>1 décès tumeur<br/>mésenchymateuse<br/>péritoine, mésothéliome<br/>possible (mais non<br/>confirmé)</li> <li>autres localisations :<br/>pas d'excès significatif</li> </ul> | femme employée de 1933<br>à 1949, décès en 1963 à<br>73 ans<br>pas d'exposition à d'autres<br>fibres |
| <b>Floride</b><br>Ind. canne à sucre,<br>Cas-témoins<br>Brooks <i>et al.</i> 1992 | Cancer du poumon :<br>98 cas<br>98 témoins                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>emploi dans l'industrie<br/>de la canne à sucre :<br/>OR = 1,8 [0,5-7,5]</li> <li>résidence à proximité<br/>des champs de canne :<br/>pas d'association</li> </ul>  |  |
| Expositions<br>environnementales et<br>professionnelles                           | Mésothéliome :<br>44 cas<br>44 témoins                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>emploi dans l'industrie<br/>de la canne à sucre :<br/>1 cas/0 témoin (exposition<br/>à l'amiante pour ce cas)</li> <li>résidence à proximité<br/>des champs de canne :<br/>pas d'association</li> </ul>   | coupeurs de canne non<br>résidents en Floride<br>(→ non inclus)                                      |
| <b>Hawaii</b><br>Ind. canne à sucre,<br>Cas-témoins<br>Sinks <i>et al.</i> 1994   | 93 cas<br>207 témoins = cancers<br>non associés à l'amiante | <ul style="list-style-type: none"> <li>emploi dans l'industrie<br/>de la canne à sucre :<br/>OR = 1.3 [0,4-3,8]</li> </ul>   | pas de cas dans emplois<br>exposés à des niveaux<br>élevés de fibres                                 |

pour le cancer du poumon chez les hommes, après prise en compte d'une période de latence de 10 ans. Aucun décès par cancer du poumon n'a été noté chez les femmes.

Un risque légèrement élevé de cancer du poumon, mais non significatif (OR = 1,8 ; IC à 95 % = 0.5-7.5), est observé pour les travailleurs de l'industrie de la canne à sucre en Floride (Brooks *et al.* 1992). Les durées d'emploi et les types d'emplois exercés par les cas et les témoins diffèrent peu. Aucune association entre risque de cancer du poumon et distance entre le lieu de résidence et les champs de canne à sucre n'est observée. L'étude est cependant limitée aux résidents de Floride, ce qui a pour conséquence d'exclure les travailleurs saisonniers qui n'ont pas leur résidence habituelle dans l'état, comme les coupeurs de canne, qui ont pu être exposés à des niveaux élevés.

## Mésothéliome

Dans l'étude finlandaise (Huuskonen *et al.* 1983a), une femme exposée 16 ans à la wollastonite, sans exposition connue à d'autres fibres, est décédée d'une tumeur mésoenchymateuse maligne du rétropéritoine, 30 ans après le début de l'exposition. Ces tumeurs très rares sont difficiles à distinguer des mésothéliomes, et le diagnostic de mésothéliome, bien que n'étant pas considéré comme le plus probable, n'a pu être exclu. Il est cependant impossible de tirer des conclusions à partir de ce cas unique.

Les études concernant l'industrie de la canne à sucre sont plutôt négatives. Dans l'étude effectuée en Floride (Brooks *et al.* 1992), seul un cas de mésothéliome (et aucun témoin) avait été employé dans l'industrie de la canne à sucre. Ce cas rapportait par ailleurs une exposition à l'amiante. Le fait d'habiter à proximité de champs de canne à sucre n'était pas non plus associé au risque de mésothéliome.

Dans l'étude réalisée à Hawaii (Sinks *et al.* 1994), un odds-ratio de 1,3 (IC à 95 % = 0,4-3,8 ; 7 cas exposés) est observé pour les travailleurs de la canne à sucre. L'histoire professionnelle de deux cas sur les sept ayant exercé un emploi dans l'industrie de la canne à sucre a pu être étudiée. Les deux cas avaient une exposition potentielle à l'amiante, et aucun n'avait exercé d'emploi considéré comme exposé à des niveaux élevés de fibres provenant de la canne.

## Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Aucun décès par cancer des VADS n'est observé dans la cohorte de travailleurs exposés à la wollastonite (Huuskonen *et al.* 1983a).

## Autres localisations de cancer

En raison du faible effectif de la cohorte finlandaise (Huuskonen *et al.* 1983a), le nombre de décès observés pour les différentes localisations de cancer non respiratoire ne dépasse pas deux et ne permet pas de tirer de conclusions.

## Conclusion

Les résultats disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque accru de cancer.

## Expositions mixtes

### Cancer du poumon

#### Études de cohortes

Les deux enquêtes de cohorte suédoises réalisées dans le secteur de la construction n'ont pas permis de mettre en évidence un excès de cancer du poumon dans ces populations (Tableau 3-31).

**Tableau 3-31 SMR par cancer du poumon selon la population de référence**

| Cohorte                       | N       | Décès |    |     | SMR (IC)         |                  |
|-------------------------------|---------|-------|----|-----|------------------|------------------|
|                               |         | n     | %  | nKP | SMR <sub>L</sub> | SMR <sub>N</sub> |
| <b>Suède</b>                  |         |       |    |     |                  |                  |
| Engholm <i>et al.</i> 1987    | 135 026 | 7 356 | 5  | 444 | np               | 86 (79-95)       |
| <b>Suède</b>                  |         |       |    |     |                  |                  |
| Gustavsson <i>et al.</i> 1992 | 2 807   | 554   | 20 | 14  | 68 (37-113)      | np               |

L'étude de Engholm *et al.* a concerné des sujets travaillant dans le bâtiment, qui étaient exposés à la fois aux fibres minérales artificielles et à l'amiante. Une étude approfondie des déclarations des expositions à chacun de ces deux facteurs de risque a montré une association forte entre l'exposition aux fibres artificielles et à l'amiante. Une enquête cas-témoins dans la cohorte a permis d'estimer le odds-ratio de cancer du poumon lié à l'exposition aux fibres minérales artificielles ajusté sur l'exposition à l'amiante et sur la consommation de tabac. Le résultat (OR = 1,2 ; IC = 0,6-2,5) confirme l'absence de relation dans cette étude entre le risque de cancer du poumon et l'exposition aux fibres minérales artificielles.

La cohorte de Gustavsson *et al.* a été réalisée dans l'industrie de la construction de maisons en bois préfabriquées. Dans ces industries, les sujets sont exposés spécifiquement aux fibres minérales artificielles mais pas à l'amiante. Parmi les 14 décès par cancer du poumon enregistrés au cours du suivi, 9 ont concerné des sujets non exposés. L'étude en fonction du temps écoulé depuis l'embauche ou en fonction de la durée d'emploi n'a pas permis de mettre en évidence un SMR significativement différent de 100 dans les classes les plus à risque (par exemple, durée égale à 20 ans). Aucune tendance n'a par ailleurs été mise en évidence. L'étude en fonction du niveau d'exposition n'a pas permis non plus de détecter une augmentation significative du risque de cancer du poumon chez les salariés exposés aux niveaux les plus élevés dans

cette étude. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de l'incidence des cancers du poumon.

*En conclusion*, ces deux études n'étaient pas l'hypothèse d'un lien entre la mortalité par cancer du poumon et l'exposition aux fibres minérales artificielles. Avant de rejeter totalement l'hypothèse d'un lien entre ce facteur de risque et la mortalité par cancer du poumon, il faut insister sur deux points méthodologiques importants.

- Le premier concerne l'absence de spécificité des fibres dans ces études. Il n'a en effet pas été possible de séparer, dans ces deux études, les expositions aux fibres de roche ou de laitier de celles aux fibres de verre. Si le risque concerne plus particulièrement un type de fibres plutôt qu'un autre, l'étude des fibres dans leur ensemble dilue l'effet attendu et contribue à une diminution de la puissance statistique.
- Le second point concerne les expositions antérieures ou simultanées à l'amiante. Les fibres minérales artificielles sont en effet principalement employées en remplacement des fibres d'amiante. Les secteurs d'activité exposés aux fibres minérales artificielles et pas à l'amiante (comme c'était le cas dans l'étude de Gustavsson *et al.*) sont très rares. C'est la raison pour laquelle la plupart des études de cohorte dans les industries de l'utilisation sont confrontées au problème de l'association forte entre ces deux facteurs de risque. Il en résulte une certaine instabilité statistique des estimations des SMR ou des odds-ratio. L'étude de l'exposition aux fibres minérales artificielles débarrassée de l'effet cancérigène de l'amiante est actuellement difficile à réaliser.

### *Étude cas-témoins en population générale*

Le odds-ratio associé à l'exposition aux fibres de verre pour le cancer du poumon était non significativement différent de 1 (OR = 1,0 ; IC = 0,7-1,5) (Siemiatycki 1991). Cette estimation reste pratiquement inchangée lorsque les auteurs restreignent l'analyse aux sujets les plus exposés (OR = 1,2 ; IC = 0,5-3,1). Des résultats similaires ont été obtenus avec l'exposition aux laines minérales. Le OR concernant l'ensemble des exposés aux fibres minérales était de 1,2 (IC = 0,7-1,9) et de 1,2 (IC = 0,4-3,3) après restriction aux sujets les plus exposés. Ces résultats sont ajustés sur la consommation de tabac et d'autres facteurs de risque non professionnels.

L'interprétation de ces résultats doit se faire en gardant de nouveau à l'esprit que la plupart des sujets exposés aux fibres minérales avaient également été exposés à l'amiante. Comme nous l'évoquions pour les études de cohorte dans le secteur de la construction, cette association forte entre l'exposition aux fibres artificielles et à l'amiante peut biaiser les résultats obtenus.

## Mésothéliome

Aucun cas de mésothéliome n'a été observé dans l'étude de cohorte des travailleurs suédois d'usines de fabrication de maisons préfabriquées (Gustavsson *et al.* 1992) (Tableau 3-32).

**Tableau 3-32 Mésothéliome — Expositions mixtes**

| Étude  | Personnes-années | Mésothéliomes observés | Mésothéliomes attendus | Histoire professionnelle   |
|--|------------------|------------------------|------------------------|--|
| <b>Suède</b>   |                  |                        |                        |  |
| Travailleurs de la construction<br>Engholm <i>et al.</i> 1987      | 1 403 067        | 23 cas incidents       | 11                     | SIR = 213 (IC à 95 % = 135-320)<br>• exposition à l'amiante<br>• forte association entre exposition à l'amiante et aux FMA |
| <b>Suède</b>   |                  |                        |                        |  |
| Fabrication maisons préfabriquées<br>Gustavsson <i>et al.</i> 1992 | 49 527           | 0                      | < 1                    |  |

La cohorte suédoise de travailleurs de la construction (Engholm *et al.* 1987) met en évidence une incidence significativement élevée de cancers de la plèvre (SIR = 213, IC : 135-320). Vingt-trois cas ont été observés contre 11 attendus. Cependant, outre leur exposition aux fibres minérales artificielles, les travailleurs de cette cohorte sont également exposés à l'amiante, et les deux expositions sont si fortement associées qu'il est très difficile de distinguer leurs effets.

Dans l'étude de Montréal (Siemiatycki 1991), aucune association significative entre risque de mésothéliome et exposition aux laines minérales ou aux fibres de verre n'est signalée (OR non présentés).

## Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Dans l'étude de cohorte des travailleurs de la construction en Suède (Engholm *et al.* 1987), un SIR de 81 (IC = 60-107) est observé pour les cancers du larynx. Il est indiqué que ce SIR est supérieur au SMR correspondant (non présenté). Aucun résultat n'est donné pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx (Tableau 3-33).

Dans l'étude de cohorte des travailleurs suédois d'usines de fabrication de maisons préfabriquées (Gustavsson *et al.* 1992), un cas incident de cancer du

**Tableau 3-33 Risque de cancer des VADS — Expositions mixtes**

|   | Cavité buccale, pharynx  | Larynx                 |
|---|--|------------------------|
| <b>Cohorte Suède</b>  |  |                        |
| Construction<br>Engholm 1987  | NP   | SIR = 81 (IC = 60-107) |
| <b>Cohorte Suède</b>  |  |                        |
| Maisons préfabriquées<br>Gustavsson 1992                                      | NP   | SIR = 40 (IC = 1-223)  |
| <b>Étude cas-témoins — CIRC</b><br>Cancers larynx-hypopharynx<br>Berrino 1993 | Hypopharynx : association significative<br>avec FMA<br>(OR non présenté) ; | NP                     |

larynx est observé versus 2,5 attendus. Aucun cas de cancer de la cavité buccale ou du pharynx, aucun décès par cancer des VADS n'est signalé.

Les cancers des VADS n'ont pas été pris en compte dans l'étude de Montréal. En revanche, une étude cas-témoins multicentrique sur les cancers du larynx et de l'hypopharynx a été réalisée par le CIRC dans 6 régions d'Europe latine. Cependant, les résultats concernant les expositions professionnelles n'ont été que partiellement publiés (Berrino 1993). Une association significative entre exposition aux fibres minérales artificielles et risque de cancer de l'hypopharynx est signalée, mais le odds-ratio correspondant n'est pas présenté. Le risque de cancer de l'hypopharynx est également significativement associé à l'exposition à l'amiante (OR = 2,1, IC = 1,2-3,8). La distinction entre exposition à l'amiante et aux fibres minérales artificielles est difficile dans cette étude : l'évaluation des expositions est basée sur les intitulés d'emplois, et les fibres artificielles ont été progressivement substituées à l'amiante dans un grand nombre de professions.

### Autres localisations de cancer

Des résultats détaillés par localisation de cancer sont disponibles pour l'étude de cohorte des travailleurs suédois d'usines de fabrication de maisons préfabriquées. Un excès significatif de décès par cancer de l'estomac est observé (SMR = 159, 100-241). Toutefois, les SMR les plus élevés sont observés pour les durées d'emploi les plus courtes, et l'excès semble limité aux travailleurs considérés comme non exposés aux fibres.

L'étude cas-témoins en population générale de Montréal (Siemiatycki 1991) met en évidence une association entre cancer de l'œsophage et exposition aux laines de roche ou de laitier (OR = 1,9, IC = 0,9-4,2), mais cette association disparaît lorsque sont exclus les niveaux d'exposition les plus faibles (OR = 1,0, IC = 0,1-7,3).

Une association significative est également observée entre risque de cancer du rectum et exposition aux fibres de verre (laine de verre + filaments continus), pour les niveaux d'exposition les plus élevés (OR = 4,1, IC = 1,5-11,0). Les expositions aux autres substances ne sont cependant pas prises en compte (plus de 40 substances sont significativement associées au cancer du rectum dans l'étude).

## **Synthèse des conclusions concernant les données épidémiologiques sur les risques de cancer associés à l'exposition aux fibres de substitution**

Deux questions complémentaires, mais distinctes, se posent concernant le risque de cancer associé à l'exposition aux fibres de substitution :

- Observe-t-on un excès de risque dans les populations ayant fait l'objet des études épidémiologiques analysées, et si oui, cet excès peut-il être attribué à l'exposition aux fibres de substitution ?
- Dans le cas où il n'est pas possible de répondre clairement à cette question par l'affirmative, il faut se demander s'il est possible de rejeter avec confiance l'hypothèse que les fibres de substitution (ou certaines d'entre elles) sont cancérigènes ; le fait de ne pas observer un excès de risque associé à l'exposition ne peut suffire à écarter complètement l'existence d'un effet cancérigène, notamment pour des raisons de puissance, les études réalisées pouvant ne pas avoir la capacité de détecter un excès de risque si celui-ci est faible. En effet, les études publiées concernent des populations spécifiques, ayant été exposées dans des conditions particulières. On a notamment vu que les niveaux d'exposition dans l'industrie de la production des fibres, où ont été réalisées la quasi-totalité des études entreprises jusqu'à présent, sont estimés à des niveaux très faibles, si on les compare à ceux concernant l'exposition à l'amiante qui constitue ici une référence évidente. De plus, de nombreuses difficultés méthodologiques se posent du fait d'un recul parfois insuffisant, et d'effectifs de sujets exposés qui sont très restreints pour certaines fibres. Les conclusions qui reposent sur les études actuellement publiées doivent donc être considérées dans ce contexte.

### **Risques observés dans les données publiées**

La méthode utilisée pour discuter des risques observés dans les études prises en compte a consisté à rechercher une augmentation du risque de cancer parmi les sujets inclus dans les enquêtes et, le cas échéant, à vérifier si le rôle de

facteurs autres (statut socio-économique, facteurs individuels, autres expositions professionnelles) pouvait expliquer l'excès observé, et à rechercher l'association des risques avec les variables reflétant l'exposition aux fibres analysées.

Il faut rappeler les principales limites des études examinées : puissance limitée et parfois très faible, pour plusieurs raisons pouvant se cumuler (effectif restreint des cohortes, exposition aux fibres de substitution évaluée à des niveaux faibles ou très faibles, recul trop court du fait du temps de latence notamment pour l'étude du mésothéliome) ; hétérogénéité des cohortes étudiées en termes de conditions d'exposition et de contexte socioculturel (les grandes cohortes américaine et européenne sont en fait composées de nombreuses sous-cohortes, situées dans plusieurs pays, certaines en milieu urbain industrialisé et d'autres en milieu plutôt rural, d'effectif parfois restreint, correspondant à des usines dont la production est diversifiée et a pu changer au cours du temps et où les processus industriels sont variables d'une usine à l'autre et au cours du temps) ; absence ou disponibilité limitée de données individuelles concernant les facteurs de confusion personnels ; absence ou validité discutable de données concernant les expositions à des facteurs de confusion d'origine professionnelle ; absence de données météorologiques de niveau d'intensité d'exposition aux fibres pour les périodes effectivement prises en compte (carrière entière des sujets dans l'industrie des fibres). De plus, l'essentiel des études épidémiologiques disponibles concerne les fibres de laine de roche et de laitier ainsi que les fibres de laine de verre, et à un moindre degré les fibres de filaments continus ; on ne dispose que d'études épidémiologiques extrêmement ponctuelles, voire d'aucune étude, pour les autres types de fibre, ainsi que pour la population des « utilisateurs », c'est-à-dire des travailleurs effectuant des tâches d'intervention active sur des matériaux contenant des fibres de substitution (ces derniers sont par ailleurs exposés simultanément de façon pratiquement systématique à des fibres d'amiante).

Il faut particulièrement insister sur le problème de la puissance, qui se pose avec une particulière acuité dans le contexte des études épidémiologiques concernant les fibres de substitution. Parmi les localisations de cancer d'intérêt particulier, si la fréquence des cancers du poumon est habituellement suffisante pour avoir une puissance satisfaisante (sauf pour les cohortes d'effectif trop restreint), il n'en est pas de même pour le mésothéliome, tumeur rare à très long temps de latence. Pour ce qui concerne les cancers des voies aérodigestives supérieures, la situation est plus complexe, du fait d'importantes différences entre pays. Nous renvoyons le lecteur à la section du chapitre consacrée aux aspects méthodologiques, où des ordres de grandeur sont fournis pour permettre d'évaluer la puissance d'une étude selon divers paramètres.

**Globalement, pour aucun des types de fibre et aucune localisation de cancer, il n'a été possible de conclure de façon ferme : les résultats observés allant dans le sens d'une augmentation de risque attribuable à l'exposition aux**

fibres ne sont jamais suffisamment nets et cohérents ; les résultats « négatifs » ne pouvant être interprétés avec confiance comme une absence d'augmentation du risque du fait des limites des enquêtes réalisées. Le degré d'incertitude concernant l'existence d'un excès de risque attribuable à l'exposition aux fibres de substitution n'est cependant pas le même pour toutes les situations examinées, et la synthèse présentée ici permet de le situer de façon relative.

Finalement, bien que l'existence d'une augmentation du risque de cancer du poumon associé aux fibres de laine de roche et de laitier et de laine de verre ne puisse être affirmée avec certitude, on peut cependant exclure avec confiance des risques élevés pour des niveaux d'exposition de l'ordre de grandeur de ceux qui ont été rapportés dans les études examinées dans ce rapport. L'examen des intervalles de confiance des SMR dans les publications analysées montre que la borne supérieure des risques relatifs observés ne dépasse habituellement pas les valeurs de 2 ou 3 dans les analyses qui portent sur des effectifs importants, ce qui permet de considérer que des risques supérieurs à ces valeurs sont peu vraisemblables. Concernant le mésothéliome, il n'est pas possible de conclure de la même façon, car aux problèmes de puissance, s'ajoute celui du temps de latence particulièrement long pour ce type de tumeur, et le recul de la plupart des cohortes est insuffisant pour écarter avec confiance un risque, même relativement élevé.

## Cancérogénicité des fibres de substitution

De l'analyse des données épidémiologiques publiées, il ressort, pour les raisons qui ont été détaillées, des incertitudes majeures, et il n'a jamais été possible de conclure de façon ferme bien qu'il existe des arguments en faveur d'un risque accru de cancer du poumon, essentiellement pour l'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier et, dans une moindre mesure, à la laine de verre. Pour les autres types de fibres et les autres localisations de cancer, il faut considérer que l'existence d'un risque n'est pas évaluable dans l'état des données épidémiologiques disponibles.

Il faut cependant souligner fortement que les données disponibles ne peuvent permettre d'écarter l'existence d'un risque de cancer induit par l'exposition aux fibres de substitution. Il est important ici de se référer aux connaissances concernant l'amiante, les circonstances d'exposition étant comparables puisque ces fibres en sont des substituts. La différence majeure, sur le plan épidémiologique, est qu'il a été possible d'étudier des populations exposées à des niveaux beaucoup plus élevés à l'amiante qu'aux fibres de substitution. Ce n'est qu'à ces niveaux élevés, c'est-à-dire correspondant à des concentrations mesurées d'au moins 1 f/ml d'air, et souvent nettement plus pour les études les plus anciennes, que des risques associés à l'exposition à l'amiante ont été mis en évidence. Il a également été possible, dans ces circonstances, d'établir pour

---

#### Laine de roche et laine de laitier

|  |  |
|--|--|
| <b>Cancer du poumon</b>                              | L'existence d'un risque accru est plausible. Il est toutefois difficile de conclure en raison essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de roche et de laitier.                                   |
| <b>Mésothéliome</b>                                  | L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.  |
| <b>Cancers des voies aéro-digestives supérieures</b> | L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre, et de limites sur le contrôle des facteurs de confusion personnels. |
| <b>Autres localisations de cancer</b>                | Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque pour d'autres localisations de cancer.  |

#### Laine de verre (filaments continus exclus)

|  |  |
|--|--|
| <b>Cancer du poumon</b>                              | L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre.   |
| <b>Mésothéliome</b>                                  | L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles.  |
| <b>Cancers des voies aéro-digestives supérieures</b> | L'existence d'un risque accru ne peut être exclue. L'incertitude provient essentiellement de l'absence de relations cohérentes entre le risque et les indicateurs d'exposition aux fibres de laine de verre, et de limites sur le contrôle des facteurs de confusion personnels. |
| <b>Autres localisations de cancer</b>                | Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque pour d'autres localisations de cancer.  |

#### Filaments continus

|  |   |
|--|---|
| <b>Cancer du poumon</b>                              | Il n'existe aucun élément convaincant indiquant un excès de risque.   |
| <b>Mésothéliome</b>                                  | L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance et de recul des études disponibles. |
| <b>Cancers des voies aéro-digestives supérieures</b> | L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance des études disponibles.             |
| <b>Autres localisations de cancer</b>                | L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, du fait du manque de puissance des études disponibles.             |

#### Autres fibres

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, quelles que soient les fibres concernées et quelle que soit la localisation de cancer, du fait de la rareté et du manque de puissance des études disponibles.

#### Expositions mixtes

L'existence d'un risque accru n'est pas évaluable, quelle que soit la localisation de cancer, du fait de la rareté et du manque de puissance des études disponibles pour les études de cohorte, et du fait de manque de spécificité de la prise en compte de l'exposition dans les études en population, les sujets exposés aux fibres de substitution ayant été également exposés à l'amiante, sans qu'il soit possible de distinguer les deux expositions.

le risque de cancer du poumon et de mésothéliome l'existence de relations exposition-effet, les risques étant d'autant plus importants que l'exposition cumulée était élevée.

Pour ce qui concerne les fibres de substitution examinées ici, seules les études de cohorte dans l'industrie de la production sont actuellement contributives pour l'analyse des risques de cancer, car ce n'est que dans ce secteur qu'il a été possible jusqu'à présent d'identifier des populations exposées à ces fibres de façon spécifique, et d'estimer le niveau des expositions. Or, on l'a vu, ce niveau a toujours été très faible, comparativement à ce qui a existé pour l'amiante. Sous l'hypothèse où ces fibres, ou certaines d'entre elles, seraient cancérogènes, il serait vraisemblable que le risque augmenterait avec le niveau d'exposition, et donc qu'aux niveaux peu élevés d'exposition observés les risques soient faibles, c'est-à-dire difficiles à identifier et à quantifier. Ainsi, il n'a jamais été mis en évidence d'augmentation significative de risque de cancer pour des expositions à l'amiante de niveaux comparables à ceux estimés pour les fibres de substitution, alors que la cancérogénicité de l'amiante est établie de façon indiscutable pour des niveaux élevés d'exposition. On n'est pas, cependant, dans une situation qui peut être trop systématiquement comparée à celle concernant l'amiante, dans la mesure où on ne dispose pas de données épidémiologiques permettant de juger de l'existence d'un risque correspondant à des niveaux élevés d'exposition.

On ne peut donc conclure concernant la cancérogénicité des différents types de fibres de substitution sur la base des données épidémiologiques actuellement disponibles. Il serait particulièrement important, dans ce contexte, de continuer et d'étendre la surveillance des cohortes du secteur de la production de fibres de substitution, afin d'augmenter la puissance et le recul disponibles ; la pérennisation de la surveillance épidémiologique dans le secteur de la production des fibres artificielles est d'autant plus nécessaire que les résultats actuellement disponibles concernent des expositions anciennes, du fait des temps de latence des cancers pris en compte, alors qu'on observe une importante évolution des fibres manufacturées dont les éventuels effets ne pourront être observés que dans l'avenir. Il est au moins aussi important de développer des études concernant les utilisateurs, dont de nombreuses catégories sont très vraisemblablement exposées à des niveaux sensiblement plus élevés que dans le secteur de la production, en faisant un effort méthodologique particulier pour tenter d'isoler les expositions spécifiques selon le type de fibres.

## RÉFÉRENCES

ANDERSEN A, LANGMARK F. Incidence of cancer in the mineral-wool producing industry in Norway. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 72-77

BAND PR, LE ND, FANG R, THRELFALL WJ, ASTRAKIANAKIS G, ANDERSON JTL, KEEFE A, KREWSKI D. Cohort mortality study of pulp and paper mill workers in British Columbia, Canada. *Am J Epidemiol* 1997 **146** : 186-194

BERRINO F. Occupational factors of upper respiratory tract cancers. In A Hirsch, M Goldberg, JP Martin, R Massé (Eds) : *Prevention of respiratory diseases*. Marcel Dekker, New-York, 1993, pp. 81-96

BERTAZZI PA, ZOCCHETTI C, RIBOLDI L, PESATORI A, RADICE L, LATOCCA R. Cancer mortality of an Italian cohort of workers in man-made glass-fiber production. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 65-71

BOFFETTA P, SARACCI R, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, CHERRIE J, FERRO G, FRENTZEL-BEYME R, HANSEN J, OLSEN J, PLATO N, TEPPLO L, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCCHETTI C. Cancer mortality among man-made vitreous fiber production workers. *Epidemiology* 1997 **8** : 259-268

BOFFETTA P, SARACCI R, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, FERRO G, FLETCHER AC, FRENTZEL-BEYME R, GARDNER MJ, OLSEN JH, SIMONATO L, TEPPLO L, WESTERHOLM P, WINTER P, ZOCCHETTI C. Lung cancer mortality among workers in the European production of man-made mineral fibers. A Poisson regression analysis. *Scand J Work Environ Health* 1992 **18** : 279-286

BOFFETTA P, SARACCI R, FERRO G, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, CHERRIE J, FRENTZEL-BEYME R, HANSEN J, HEMMINGSON T, OLSEN J, PLATO N, TEPPLO L, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCCHETTI C. IARC historical cohort study of man-made vitreous fibre production workers in seven european countries. Extension of the mortality and cancer incidence follow-up until 1990. IARC Internal Report 95/003. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1995

BROOKS SM, STOCKWELL HG, PINKHAM PA, ARMSTRONG AW, WITTER DA. Sugarcane exposure and the risk of lung cancer and mesothelioma. *Environ Res* 1992 **58** : 195-203

CHERRIE J, DODGSON J, GROAT S, MACLAREN W. Environmental surveys in the European man-made mineral fiber production industry. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 18-25

CHERRIE J, DODGSON J. Past exposures to airborne fibers and other potential risk factors in the European man-made mineral fiber production industry. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 26-33

CHERRIE J, KRANTZ S, SCHNEIDER T, OHBERG I, KAMSTRUP O, LINANDER W. An experimental simulation of an early rock wool/slag wool production process. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 583-593

CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C, KOZONO J. A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fibreglass manufacturing facility. II. Exposure assessment. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 717-725

CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C. A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fibreglass manufacturing facility. *Br J Ind Med* 1992 **49** : 326-331

CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C. Adjustment for the confounding effect of cigarette smoking in an historical cohort mortality study of workers in a fibreglass manufacturing facility. *J Occup Environ Med* 1995 **37** : 744-748

- CHIAZZE L, WATKINS DK, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. I. White men. *J Occup Environ Med* 1997 **39** : 432-441
- CLAUDE J, FRENTZEL-BEYME R. Mortality of workers in a German rock-wool factory. A second look with extended follow-up. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 53-60
- CONSONNI D, BOFFETTA P. IARC historical cohort study of workers employed in the man-made vitreous fibre industry in seven European countries. Lung cancer mortality in the rock wool/slag wool subcohort. Analysis based on mathematical model of MMVF exposures. IARC Internal Report 96/002, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1996
- CZERNICHOW P, CAILLARD JF, FAURE JJ, PARIS C. Buccal cavity, pharynx and larynx cancer incidence in a cohort of workers exposed to man-made mineral fiber in France extended follow-up. (Unpub.) 1990
- ENGHOLM G, ENGLUND A, FLETCHER AC, HALLIN N. Respiratory cancer incidence in Swedish construction workers exposed to man-made mineral fibres and asbestos. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 663-675
- ENTERLINE PE, MARSH GM, HENDERSON V, CALLAHAN C. Mortality update of a cohort of US man-made mineral fibre workers. *Ann Occup Hyg* 1987 **31** : 625-656
- FALLETIN B, KAMSTRUP O. Simulation of past exposure in slag wool production. *Ann Occup Hyg* 1993 **37** : 419-433
- GARDNER MJ, MAGNANI C, PANNETT B, FLETCHER AC, WINTER PD. Lung cancer among glass fibre production workers : a case-control study. *Br J Ind Med* 1988 **45** : 613-618
- GARDNER MJ, WINTER PD, PANNETT B, SIMPSON MJC, HAMILTON C, ACHESON ED. Mortality study of workers in the man-made mineral fiber production industry in the United Kingdom. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 85-93
- GUSTAVSSON P, PLATO N, AXELSON O, BRAGE HN, HOGSTEDT C, RINGBÄCK G, TORNLING G, WINGREN G. Lung cancer risk among workers exposed to man-made mineral fibers in the Swedish prefabricated house industry. *Br J Ind Med* 1992 **21** : 825-834
- HUUSKONEN MS, JÄRVISALO J, KOSKINEN H, NICKELS J, RÄSÄNEN J, ASP S. Preliminary results from a cohort of workers exposed to wollastonite in a Finnish limestone quarry. *Scand J Work Environ Health* 1983a **9** : 169-175
- HUUSKONEN MS, TOSSAVAINEN A, KOSKINEN H, ZITTING A, KORHONEN O, NICKELS J, KORHONEN K, VAARANEN V. Wollastonite exposure and lung fibrosis. *Environ Res* 1983b **30** : 291-304
- KOSKINEN H, NORDMAN HL, ZITTING AJ, SUORANTA HT, ANTTILA SL, TAIKINA-AHO OSA, LUUKKONEN RA. Fibrosis of the lung and pleura and long-term exposure to wollastonite. *Scand J Work Environ Health* 1997 **23** : 41-47
- LANES SF, COHEN A, ROTHMAN KJ, DREYER NA, SODEN KJ. Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1990 **16** : 247-251
- MARSH GM, ENTERLINE PE, STONE RA, HENDERSON VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers : 1985 follow-up. *J Occup Environ Med* 1990 **32** : 594-604

MARSH G, STONE R, YOUK A, SMITH T, QUINN M, HENDERSON V, SCHALL L, WAYNE L, LEE K. Mortality among United States rock wool and slag wool workers : 1989 update. *J Occup Health Safety* 1996a 12 : 297-312

MARSH GM, STONE RA, YOUK AO, HENDERSON VL, SCHALL LC, WAYNE LA, LEE KY. NAIMA mortality surveillance program for the US cohort of fiber glass, rock wool and slag wool workers. Mortality patterns among rockwool and slagwool workers. 1989 update. Final report. Pittsburgh, Department of Biostatistics, University of Pittsburgh, 1996b

MOULIN JJ, MUR JM, WILD P, PERREAUX JP, PHAM QT. Oral cavity and laryngeal cancers among man-made mineral fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 27-31

OLSEN JH, JENSEN OM, KAMPSTRUP O. Influence of smoking habits and place of residence on the risk of lung cancer among workers in one rock-wool producing plant in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 48-52

PLATO N, GUSTAVSSON P, KRANTZ S. Assessment of past exposure to man-made vitreous fibers in the Swedish prefabricated house industry. *Br J Ind Med* 1997 32 : 349-354

PLATO N, WESTERHOLM P, GUSTAVSSON P, HEMMINGSON T, HOGSTEDT C, KRANTZ S. Cancer incidence, mortality and exposure-response among Swedish man-made vitreous fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1995 21 : 353-361

SARACCI R, SIMONATO L, ACHESON ED, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CLAUDE J, CHARNAY N, ESTÈVE J, FRENTZEL-BEYME R, GARDNER MJ, JENSEN OM, MAASING R, OLSEN JH, TEPPLO L, WESTERHOLM P, ZOCCHETTI C. Mortality and incidence of cancer of workers in the man made vitreous fibres producing industry : an international investigation at 13 European plants. *Br J Ind Med* 1984 41 : 425-436

SCHNEIDER T. Exposure levels during the use of synthetic mineral fibres (SMF). *J Occup Health Safety - Aust NZ* 1996 12 : 289-296

SHANNON HS, HAYES M, JULIAN JA, MUIR DCF. Mortality experience of glass fibre workers. *Br J Ind Med* 1984 41 : 35-38

SHANNON HS, JAMIESON E, JULIAN JA, MUIR DCF, WALSH C. Mortality experience of ontario glass fibre workers extended follow-up. *Ann Occup Hyg* 1987 31 : 657-662

SHANNON HS, JAMIESON E, JULIAN JA, MUIR DCF. Mortality of glass filament (textile) workers. *Br J Ind Med* 1990 47 : 533-536

SIMONATO L, FLETCHER AC, CHERRIE J, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHARNAY N, CLAUDE J, DODGSON J, ESTÈVE J, FRENTZEL-BEYME R, GARDNER MJ, JENSEN OM, OLSEN JH, SARACCI R, TEPPLO L, WINKELMANN R, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCCHETTI C. The man-made mineral fiber European historical cohort study. Extension of the follow-up. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 34-47

SINKS T, GOODMAN MT, KOLONEL LN, ANDERSON B. A case-control study of mesothelioma and employment in the Hawaii sugarcane industry. *Epidemiology* 1994 5 : 466-468

SOLET D, ZOLOTH SR, SULLIVAN C, JEWETT J, MICHAELS DM. Patterns of mortality in pulp and paper workers. *J Occup Med* 1989 31 : 627-630

TEPPLO L, KOJONEN E. Mortality and cancer risk among workers exposed to man-made mineral fibers in Finland. *Scand J Work Environ Health* 1986 12 : 61-64

THOREN K, JÄRVHOLM B, MORGAN U. Mortality from asthma and chronic obstructive pulmonary disease among workers in a soft paper mill : a case-referent study. *Br J Ind Med* 1989 **46** : 192-195

TORÉN K, PERSSON B, WINGREN G. Health effects of working in pulp and paper mills : malignant diseases. *Am J Ind Med* 1996 **29** : 123-130

WATKINS DK, CHIAZZE L, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. II. Women and minorities. *J Occup Environ Med* 1997 **39** : 548-555

WESTERHOLM P, BOLANDER AM. Mortality and cancer incidence in the man-made mineral fiber industry in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 1986 **12** : 78-84

WONG O, FOLIART D, TRENT LS. A case-control study of lung cancer in a cohort of workers potentially exposed to slag wool fibres. *Br J Ind Med* 1991 **48** : 818-824