
4

Effets sur la santé humaine Maladies respiratoires non tumorales

Fibrose pulmonaire (pneumoconiose)	189
Études de mortalité	189
Études de morbidité radiologiques	190
Laine de verre	190
Laine de roche et laine de laitier	198
Laine de verre, roche, laitier	198
Filaments continus de verre	199
Fibres céramiques	199
Wollastonite	200
Autres études	202
Conclusion	202
Pathologie pleurale bénigne	204
Études de morbidité radiologique	204
Laine de verre	204
Laine de roche	205
Laine de verre, roche, laitier	208
Filaments continus de verre	208
Fibres céramiques	208
Wollastonite	210
Conclusion	211
Maladies respiratoires chroniques non spécifiques	212
Études de mortalité	212
Études de morbidité	213

Laine de verre	217
Laine de verre, roche ou laitier	224
Filaments continus de verre	228
Fibres de céramique	228
Wollastonite	229
Fibres de cellulose	230
Conclusion	231
Biométrie	232
Études publiées	233
Conclusion	236
Maladies associées à d'autres substances présentes au poste de travail .	237
Conclusion	238
Fibrose pulmonaire	238
Fibrose pleurale	238
Maladies respiratoires chroniques non spécifiques	239
Addendum	239
Glossaire	240
Références	242

Les fibres de substitution à l'amiante ont fait l'objet de nombreuses publications visant à mettre en évidence d'éventuels effets respiratoires non malins, similaires à ceux ayant été rapportés après des expositions à l'amiante. Les études conduites ont concerné des ouvriers du secteur de production des fibres minérales et des utilisateurs de produits finis à base de fibres minérales. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant l'effet de l'exposition aux fibres organiques, à l'exception de rares publications concernant les fibres de cellulose.

Pour des raisons didactiques, les études ont été analysées, pour chaque type de fibres lorsque c'était possible, en fonction des types de pathologies respiratoires : fibrose pulmonaire, pathologie pleurale bénigne et maladies respiratoires chroniques non spécifiques.

Une attention particulière a également été apportée aux études rapportant des données de quantification des fibres dans des échantillons biologiques humains (biométrie), la mise en évidence des fibres (et des modifications de celles-ci) dans le tractus respiratoire pouvant faire suspecter le développement de réactions biologiques à terme. Enfin, quelques publications font état de pathologies respiratoires professionnelles rapportées chez des ouvriers de production ou utilisateurs de fibres, liées à d'autres substances que les fibres elles-mêmes.

Fibrose pulmonaire (pneumoconiose)

Il existe un nombre limité d'études ayant évalué le risque de survenue de fibrose pulmonaire. Elles concernent essentiellement l'industrie de production des laines minérales. Plusieurs grands groupes d'études peuvent être individualisés.

Études de mortalité

Dans ce type d'étude, certaines pneumoconioses peuvent être repérées à partir des informations mentionnées sur le certificat de décès. Il est important de signaler que les fibroses peu évoluées ne conduisent pas au décès des sujets. Elles risquent donc d'être omises sur le certificat de décès et de faire sous-estimer la fréquence de la pathologie. S'il s'agit d'une erreur non différentielle, elle peut conduire à une perte de puissance. Un résultat négatif ne permet alors pas de conclure de façon définitive à l'absence de risque de pathologie. Un phénomène analogue peut être observé pour l'ensemble des maladies respiratoires non malignes (voir p. 212).

Études de morbidité radiologiques

Ces études sont basées sur l'évaluation du pourcentage d'individus présentant des petites opacités radiologiques, par référence à la classification des radiographies de pneumoconioses du Bureau International du Travail (BIT). Cette classification permet d'interpréter les clichés par rapport à des clichés de référence et, notamment, de décrire les anomalies parenchymateuses et pleurales. Les petites opacités parenchymateuses sont évaluées en fonction de leur forme et taille (rondes : p, q, r par ordre de taille croissant, ou irrégulières : s, t, u) et de leur profusion (en 12 classes d'intensité croissante : de 0/ - à 3/ +). Seule la profusion des petites opacités est, en règle générale prise en compte dans les études épidémiologiques, indépendamment du type (forme, taille) de petites opacités. Les profusions supérieures ou égales à 1/0 sont considérées par de nombreux auteurs comme témoignant d'une profusion anormalement élevée, compatible avec une pneumoconiose. En principe, ces études doivent comporter un groupe non exposé.

En effet, plusieurs facteurs peuvent affecter la fréquence des petites opacités radiologiques : certains de ces facteurs sont liés à la technique employée, d'autres à des caractéristiques des sujets. Ainsi, il est connu qu'une pénétration insuffisante des clichés peut conduire à une surestimation des petites opacités du fait d'une confusion avec les opacités liées à la trame bronchovasculaire ; l'expérience du lecteur est également un facteur capital et il est recommandé de recourir à des lecteurs spécifiquement qualifiés (*B-readers* du NIOSH). Parmi les caractéristiques liées au sujet, il a été montré que la prévalence des petites opacités irrégulières augmente avec l'âge, le tabagisme (Dick *et al.* 1992 ; Castellan *et al.* 1985) et les lésions emphysémateuses. L'interprétation des anomalies radiologiques doit demeurer prudente : en effet, la présence de petites opacités sur la radiographie standard ne signifie pas nécessairement qu'il existe des lésions histologiques de fibrose. Une confirmation tomodensitométrique des anomalies observées sur la radiographie standard accroît la probabilité de l'existence authentique de lésions parenchymateuses pulmonaires.

Les résultats principaux des études publiées apportant une contribution dans l'évaluation du risque pneumoconiotique sont résumés dans le tableau 4-1.

Laine de verre

Quelques études anciennes ont été publiées avant la mise en place de la classification des radiographies de pneumoconioses du BIT utilisée dans toutes les études récentes (ILO 1980). Elles portaient sur des effectifs importants d'ouvriers de production de laine de verre (Wright 1968 ; Nasr *et al.* 1971),

Tableau 4-1 Fibres de substitution à l'amiante et fibrose pulmonaire (pneumoconiose radiologique)

Fibre	Référence	Pays	Méthode	Industrie (nbre d'usines)	n sujets exposés	n / % d'anomalies ≥ 1/0 chez exposés	n sujets témoins	n / % anomalies ≥ 1/0 chez témoins	Interprétation (contribution à l'évaluation du risque pneumoconiotique)
Laine de verre	Hill <i>et al.</i> (1984)	Royaume-Uni	Médiane de 3 lecteurs	Production (1)	340	36/10,6 %	0	—	Exposition antérieure en mine de charbon ou silice pour 1/3 des individus avec radiographie anormale
	Weill <i>et al.</i> (1983)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Production (5)	856	30/3,5 % ^(a)	0	—	Relation exposition-effet chez les fumeurs
	Hughes <i>et al.</i> (1993)	USA	Médiane de 5 lecteurs	Production (5)	1 252	23/1,8 % ^(a)	272	2/0,7 %	Pas de différence par rapport aux témoins. Relation exposition-effet ?
	Kilburn & Warshaw (1991)	USA	2 lecteurs (consensus)	Production (1)	175	22/12,6 %	0	—	? (méthodologie)
	Kilburn <i>et al.</i> (1992)	USA	2 lecteurs (consensus)	Utilisation (1)	284	33/11,6 %	0	—	? (méthodologie)
Laine de roche	Weill <i>et al.</i> (1983)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Production (2)	85	1/1,2 % ^(a)	0	—	Exposition cumulée faible. Absence de groupe témoin
	Hughes <i>et al.</i> (1993)	USA	Médiane de 5 lecteurs	Production (2)	183	0/0 %	33	0/0 %	Exposition cumulée faible
Laine de verre-roche	Brown <i>et al.</i> (1996)	Australie	2 lecteurs (consensus)	Production (8)	615	7/1,1 % ^(a)	?	?	? (imprécisions sur l'exposition des sujets inclus)

Tableau 4-1 (suite)

Fibre	Référence	Pays	Méthode	Industrie (nbre d'usines)	n sujets exposés	n / % d'anomalies ≥ 1/0 chez exposés	n sujets témoins	n / % anomalies ≥ 1/0 chez témoins	Interprétation (contribution à l'évaluation du risque pneumoconiotique)
Céramiques	Trethowan <i>et al.</i> (1995)	Europe (Royaume- Uni, France, Allemagne)	Médiane de 3 lecteurs	Production (7)	628	18/3 % ≥ 1/1	0	—	Absence de relation exposition cumulée-effet 11/18 ont été exposés à d'autres poussières
	Lemasters <i>et al.</i> (1994)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Production (5)	686	1/0,1 % ^(b)	161 ^(b)	0/0 %	Anomalie chez 1 cas porteur de kaolinose
	Lockey <i>et al.</i> (1996)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Production (2)	438	3/0,7 % ^(b)	214 ^(b)	0/0 %	Anomalies observées chez 3 anciens ouvriers de production
Wollastonite	Huuskonen <i>et al.</i> (1983)	Finlande	3 lecteurs (consensus)	Extraction (1)	46	14/30,4 %	138	6/4,3 %	Rôle de la co-exposition à d'autres poussières ?
	Hanke <i>et al.</i> (1984)	USA	Médiane de 3 lecteurs	Extraction (1)	108	3/2,8 %	86	?	Rôle de la co-exposition à d'autres poussières ?
	Koskinen <i>et al.</i> (1997)	Finlande	2 lecteurs (consensus)	Extraction (1)	49	2/4 %	0	—	Tomodensitométrie normale

^(a) Résultat pour l'ensemble des ouvriers de production et cols blancs de l'établissement. Absence d'information sur le résultat spécifique des ouvriers de production ;^(b) Données recalculées à partir de la publication originale.

mais ne peuvent pas être utilisées raisonnablement pour l'évaluation du risque pneumoconiotique du fait de cet écueil méthodologique.

Hill *et al.* (1984) ont rapporté les résultats d'une étude transversale de morbidité respiratoire chez 340 ouvriers (275 hommes, 65 femmes) d'une usine de production de laine de verre britannique. Tous les ouvriers âgés de 55 à 74 ans, ayant travaillé plus de 10 ans dans l'entreprise, ont été contactés ainsi qu'un échantillon d'ouvriers de même âge mais employés pendant 1 à 10 ans, et des ouvriers âgés de 45 à 54 ans. Cet effectif représentait 61 % des éligibles.

Les radiographies thoraciques standards ont été interprétées suivant la classification du BIT par trois lecteurs indépendants, la médiane des trois lecteurs étant retenue pour l'interprétation. Des petites opacités de profusion $\geq 1/0$ ont été observées chez 1 femme (1,5 %) et 35 hommes (12,7 %). Un tiers des anomalies radiologiques a été observé dans le sous-groupe des hommes ayant été exposés au moins 15 ans à des poussières au cours d'un emploi antérieur (mine de charbon, silice...). Par contre, chez les hommes ayant eu moins de 15 ans d'exposition aux poussières au cours d'un emploi antérieur, il n'existait pas de relation entre la durée d'emploi dans la production de laine de verre ni le groupe professionnel, et la prévalence des petites opacités. Il existait une augmentation de prévalence avec l'âge avec 17,2 % de clichés de profusion $\geq 1/0$ chez les individus de plus de 60 ans.

Ces résultats n'apportent pas d'argument en faveur d'une relation entre l'exposition dans le secteur de production de laine de verre et la survenue d'anomalies radiologiques compatibles avec une fibrose pulmonaire radiologique. En particulier, il n'existait pas de relation entre la durée ou l'intensité de l'exposition et la prévalence des anomalies radiologiques chez les individus sans exposition antérieure à des poussières. Il n'est cependant pas fourni d'information sur les niveaux d'exposition cumulée aux fibres chez les individus inclus, ni sur la fréquence des petites opacités radiologiques dans une population témoin de même âge et sexe, évaluée par les lecteurs de cette étude.

Kilburn et Warshaw (1991) ont étudié la fréquence des anomalies radiologiques de 175 ouvriers de production de laine de verre aux États-Unis (163 hommes, 12 femmes ; âge moyen : 51,2 ans ; 78,8 % de fumeurs et ex-fumeurs). Ces ouvriers représentaient une faible fraction (environ 25 %) des ouvriers auxquels un bilan médical avait été proposé en vue de l'évaluation du retentissement de l'exposition aux fibres de verre. Sur les radiographies thoraciques standards, interprétées par deux lecteurs suivant la classification du BIT (par consensus pour les clichés avec interprétation discordante), il a été retrouvé des petites opacités de profusion $\geq 1/0$ chez 22 sujets (12,6 %).

Outre un possible biais de sélection, cette étude ne permet pas d'interpréter les anomalies en relation avec une exposition aux fibres de verre pour plusieurs raisons : il n'existe aucune information sur la prévalence des petites opacités dans une population de référence ; surtout, 78 % des sujets avaient eu

une exposition concomittante à l'amiante identifiée à l'interrogatoire. En outre, les données présentées dans la publication ne permettent pas de séparer les anomalies radiologiques parenchymateuses des anomalies pleurales chez les 38 ouvriers pour lesquels il est mentionné une absence d'exposition antérieure à l'amiante (8, soit 21 %, présentent des anomalies radiologiques, chiffre élevé mais difficile à interpréter en l'absence de population de référence et de confirmation tomодensitométrique).

Kilburn *et al.* (1992) ont par ailleurs évalué aux États-Unis la fréquence des anomalies radiologiques chez 284 ouvriers (182 hommes dont 91 Caucasiens et 91 Afro-américains ; 102 femmes dont 33 Caucasiennes et 69 Afro-américaines) ayant utilisé des laines de verre pour la fabrication d'appareils électroménagers pendant au moins 20 ans et volontaires pour participer à un suivi médical spécifique. Les niveaux d'exposition mesurés en 1989 étaient inférieurs à 0,04 f/ml, et l'analyse d'échantillons de matériaux employés a montré que 23 à 71 % des fibres avaient un diamètre inférieur à 3 µm. Les radiographies thoraciques standards ont été interprétées par deux lecteurs suivant la classification du BIT (et par consensus pour les clichés avec interprétation discordante).

Des petites opacités de profusion $\geq 1/0$ ont été rapportées chez 33 sujets, soit 11,6 % (29 hommes, 4 femmes), essentiellement de type irrégulier (s/s ou s/t). Les auteurs mentionnent que 10 autres sujets (8 hommes et 2 femmes) présentaient des plaques pleurales ou une fibrose pleurale diffuse. Ils signalent que 17 des 43 (39,5 %) individus présentant des anomalies radiologiques parenchymateuses ou pleurales avaient eu une exposition à l'amiante, et que 37 (86 %) étaient fumeurs ou ex-fumeurs. Ils considèrent que chez 36 sujets (12,7 %) de l'effectif étudié, les anomalies radiologiques parenchymateuses ou pleurales sont liées à l'exposition aux fibres de verre.

Cette étude a fait l'objet de nombreuses critiques (Rossiter 1993 ; Bender 1993 ; Weill & Hughes 1996). Sur le plan méthodologique, il importe de souligner plusieurs points :

- il s'agit d'un sous-groupe représentant 56,8 % des individus éligibles (ce qui peut faire évoquer un biais de sélection) ;
- les auteurs mentionnent l'impossibilité de procéder à une reconstitution rétrospective des expositions. De ce fait, il est difficile d'attribuer avec certitude les anomalies radiologiques observées à une exposition aux fibres de verre puisque l'exposition à l'amiante n'a pas pu être évaluée convenablement ;
- il semble exister des discordances ou imprécisions concernant certaines informations présentées dans la publication (durée moyenne d'exposition aux fibres de verre, nombre d'individus exposés antérieurement à l'amiante et niveau de cette exposition).

On ne peut en tout cas marquer son accord avec l'affirmation de Kilburn *et al.* (1992), concluant que l'exposition aux fibres de verre produit une maladie comparable à l'asbestose.

Hughes et Weill (Weill *et al.* 1983 ; Hughes *et al.* 1993) ont publié, à dix ans d'intervalle, deux études réalisées sur environ un millier d'ouvriers de production de laine de verre, roche et laitier (Tableau 4-2). Les clichés standards ont été lus selon la classification du BIT. Si les résultats des publications sont rapportés pour l'ensemble des ouvriers de production (voir p. 198), les données présentées permettent une analyse spécifique de certaines anomalies observées chez les ouvriers de production de laine de verre ou de roche-laitier (données recalculées à partir des informations des publications originales). Le tableau 4-2 résume les informations concernant les anomalies radiologiques observées dans chacune des usines pour ces deux études.

Dans l'étude de Weill *et al.* (1983), 30/856 soit 3,5 % des ouvriers de production de fibres de verre ont une radiographie avec prévalence de petites opacités $\geq 1/0$ (médiane de trois lecteurs). Les données présentées suggèrent une augmentation de fréquence des anomalies radiologiques (profusion $\geq 0/1$) en fonction de l'exposition cumulée aux fibres de verre chez les fumeurs employés plus de 20 ans. Par contre, les auteurs mentionnent l'absence de relation dose-réponse chez les non-fumeurs et ex-fumeurs. Il importe de noter que la totalité des petites opacités observées correspondaient à des stades de profusion faibles (maximum : 1/1, chez 6 sujets).

L'étude de Hughes *et al.* (1993) rapporte les résultats d'une nouvelle évaluation de la cohorte d'ouvriers des mêmes établissements de production de laine de verre, de roche et de laitier qu'ils ont déjà étudiés en 1983 (Weill *et al.* 1983) (voir p. 198). La cohorte a été élargie puisqu'il n'existe plus de durée minimale d'emploi dans les unités de production pour être éligible.

Les anomalies radiologiques ont été observées essentiellement dans deux des usines dans lesquelles les plus fortes concentrations moyennes et cumulées aux fibres ont été rapportées. Une analyse plus approfondie portant sur ces deux usines a mis en évidence une relation significative entre la présence de petites opacités (profusion $\geq 1/0$) et l'exposition cumulée aux fibres ($p = 0,02$), la durée d'exposition à une concentration supérieure à 0,32 f/ml ($p = 0,02$), la durée d'exposition ($p = 0,04$) dans la première de ces usines, après ajustement sur l'âge, le tabagisme et la qualité de la radiographie. En revanche, une telle relation n'était pas observée si l'on considérait les radiographies avec profusion $\geq 1/1$ (dont le nombre était plus faible), ni dans l'usine produisant les fibres très fines.

Ces observations et l'absence de groupe témoin pour l'usine produisant des fibres très fines ont conduit les auteurs à procéder à une évaluation complémentaire portant sur les radiographies réalisées avant l'embauche chez 157 sujets des deux usines considérées (Tableau 4-3). Cette étude met en évidence plusieurs éléments importants : une variabilité de la lecture, puisque le taux d'anomalies est passé de 6,1 à 2,7 % (7/341 radiographies de qualité acceptable) ; un lien entre la présence des petites opacités et le tabagisme ; l'absence de différence significative pour la prévalence des anomalies radiologiques (petites opacités de profusion $\geq 1/0$) entre les radiographies des individus

Tableau 4-2 Évaluation des anomalies radiologiques dans 7 usines de production de LV-LR-LL- μ FV aux États-Unis

N° d'usine type de fibre (N° d'usine dans l'étude de mortalité USA)	Weill <i>et al.</i> 1983						Hughes <i>et al.</i> 1993							
	durée mini expo	n éligibles (âge médian, % F + EF)	expo durée, expo cumulée	médiane 3 lecteurs			durée mini expo	n inclus (âge moyen, % F + EF)	médiane 5 lecteurs			témoins n inclus (âge moyen, % F + EF)	médiane 5 lecteurs	
				Rx ⁱ	1/0 (%)	1/1 (%)			Rx ⁱ	1/0 (%)	1/1 (%)		1/0 (%)	1/1 (%)
1/LV $\varnothing > 3 \mu\text{m}$ (usine 6)	10 ans	260 (49 ans, 78 %)	20 ans, 0,8 f/ml x a	478	8 (1,7 %)	0 (0 %)	aucune	313 (45,1 ans, 78 %)	576	1 (0,2 %)	0 (0 %)	123 (41 ans, 74 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
2/LV $\varnothing > 3 \mu\text{m}$ (usine 16)	10 ans	244 (44 ans, 80 %)	17 ans, 0,8 f/ml x a				aucune	269 (47,3 ans, 76 %)				0	—	—
3/LV $\varnothing > 1 \mu\text{m}$ (usine 4)	10 ans	110 (52 ans, 75 %)	26 ans, 4,3 f/ml x a	292	16 (5,5 %)	6 (2 %)	aucune	220 (39,3 ans, 62 %)	220	8 (3,6 %)	5 (2,3 %)	65 (42,4 ans, 70 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)
4/LV $\varnothing > 1 \mu\text{m}$ (usine 1)	10 ans	217 (48 ans, 74 %)	18 ans, 0,8 f/ml x a				aucune	335 (43 ans, 68 %)	334	0 (0 %)	1 (0,3 %)	84 (39,6 ans, 65 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
5/ μ FV $\varnothing < 1 \mu\text{m}$ (usine 15)	5 ans	107 (34 ans, 77 %)	9 ans, 7,4 f/ml x a	86	0 (0 %)	0 (0 %)	aucune	122 (36,4 ans, 66 %)	122	5 (4 %)	3 (2,4 %)	0	—	—
Sous-total LV + μFV				856	24 (2,8 %)	6 (0,7 %)	aucune		1 252	14 (1,1 %)	9 (0,7 %)	272	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)

\varnothing : diamètre ; LV : laine de verre ; LR : laine de roche ; LL : laine de laitier ; μ FV : microfibrilles de verre. F + EF : fumeur + ex-fumeurs. f/ml x a : fibres/ml x années. Durée mini expo : durée minimale d'exposition. i : nombre de radiographies interprétables.

Tableau 4-2 (suite)

N° d'usine type de fibre (N° d'usine dans l'étude de mortalité USA)	Weill <i>et al.</i> 1983						Hughes <i>et al.</i> 1993							
	durée mini expo	n éligibles (âge médian, % F + EF)	expo durée médiane, expo cumulée	médiane 3 lecteurs			durée mini expo	n inclus (âge moyen % F + EF)	médiane 5 lecteurs			témoins n inclus (âge moyen, % F + EF)	médiane 5 lecteurs	
				Rx ⁱ	1/0 (%)	1/1 (%)			Rx ⁱ	1/0 (%)	1/1 (%)		1/0 (%)	1/1 (%)
6/LR-LL Ø > 3 µm (usine 11)	5 ans	34 (38 ans, 65 %)	16 ans, 0,8 f/ml x a	85	1 (1,2 %)	0 (0 %)	aucune	86 (34,2ans, 74 %)	183	0 (0 %)	0 (0 %)	0	—	—
7/LR-LL Ø > 3 µm (usine 5)	5 ans	56 (43 ans, 80 %)	14 ans, 0,8 f/ml x a				aucune	99 (38,6ans, 74 %)				33 (35,9 ans, 55 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Total Étude LV-LR-LL-µFV		1 028 (46,3 ans, 76 %)	18 ans	941	25 (2,6 %)	6 (0,6 %)	aucune	1 444 (42,2ans, 71 %)	1 435 (dont 512 de l'étude de Weill <i>et al.</i> 1983)	14 (1 %)	9 (0,6 %)	305 (39,6 ans, 69 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)

Ø : diamètre ; LV : laine de verre ; LR : laine de roche ; LL : laine de laitier ; µFV : microfibrilles de verre. F + EF : fumeur + ex-fumeurs. f/ml x a : fibres/ml x années. Durée mini expo : durée minimale d'exposition. i : nombre de radiographies interprétables.

Tableau 4-3 Comparaison des résultats des évaluations radiologiques itératives dans deux usines de production de fibres de verre. Sujets inclus sans durée d'exposition minimale (Hughes *et al.* 1993)

N° d'usine/ type de fibre	Rx après 9,6 ans d'exposition en moyenne	Résultat médian de 5 lecteurs				Sous-groupe avec Rx avant embauche		
		1 ^{re} lecture		2 ^e lecture		n	1/0	1/1
		1/0	1/1	1/0	1/1			
3/LV > 1 µm	220	8 (3,6 %)	5 (2,3 %)	3 (1,4 %)	4 (1,8 %)	87	1 (1,1 %)	0 (0 %)
5/µFV < 1 µm	122	5 (4,1 %)	3 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	70	1 (1,4 %)	0 (0 %)
Total	342	13 (3,8 %)	8 (2,3 %)	3 (0,9 %)	4 (1,2 %)	157	2 (1,3 %)	0 (0 %)
Tabac	64 %					44 %		
Age moyen	38,5 ans					33 ans		

avant embauche et celles des ouvriers après 9,6 ans d'activité en production. Ces observations, qui peuvent au moins partiellement être expliquées par la discrétion des anomalies radiologiques constatées (profusion maximale : 1/1), n'apportent pas de preuve convaincante du rôle de l'exposition aux fibres de verre dans la survenue des petites opacités radiologiques dans cette étude.

Au total, l'hypothèse d'un effet possible de l'exposition aux fibres de verre (en particulier celles de faible diamètre) dans la survenue de petites opacités radiologiques, suggérée au cours de la première étude (Weill *et al.* 1983) avec une relation exposition-effet chez les fumeurs, n'a pas été confirmée lors de la réévaluation effectuée dans la même cohorte, 7 ans plus tard (Hughes *et al.* 1993). Cependant, cet élargissement des critères d'exposition peut avoir diminué la puissance de l'étude, du fait de l'inclusion de sujets à exposition cumulée très faible.

Laine de roche et laine de laitier

Aucun des 21 sujets (âge > 45 ans, sexe masculin, exposition de durée supérieure à 10 ans) de l'étude de Malmberg *et al.* (1984) exposés dans l'industrie de production ou lors de l'expédition de laine de roche en Finlande n'avait d'anomalies radiologiques. L'âge moyen de ce groupe était de 53,8 ans, la durée d'exposition moyenne de 17,6 années, l'intensité d'exposition moyenne de 0,19 f/ml et l'exposition cumulée moyenne de 3,5 f/ml × années. Le faible effectif étudié limite la portée de cette étude.

Dans l'étude de Weill *et al.* (1983) (Tableau 4-2), des petites opacités de profusion $\geq 1/0$ (médiane de trois lecteurs) ont été objectivées chez un seul des 85 sujets (1,2 %) employés au moins 5 ans dans deux usines de production de laine de roche-laitier (âge médian de 38 ans et 43 ans, durée médiane d'emploi de 16 et 14 ans dans les deux usines, respectivement). L'exposition cumulée de ces ouvriers était faible (0,8 f/ml × années).

La nouvelle évaluation de la cohorte effectuée par la même équipe (Hughes *et al.* 1993), élargissant les critères d'inclusion en ne fixant pas de durée minimale d'emploi, n'a pas mis en évidence de petites opacités avec profusion $\geq 1/0$ (médiane de cinq lecteurs) chez les 183 sujets étudiés dans les deux usines de production de laine de roche-laitier (durée médiane d'emploi de 8,6 et 14,4 ans dans les deux usines, respectivement ; concentration moyenne de 0,032 f/ml).

Laine de verre, roche, laitier

Weill *et al.* (1983) ont évalué la morbidité respiratoire de 1 028 ouvriers de production de laine minérale aux États-Unis, de sexe masculin, représentant 90 % des ouvriers auxquels le bilan de santé a été proposé. Les résultats pour chaque type de fibres ont été présentés plus haut et sont résumés dans le

tableau 4-2. Sur les 1 028 participants, une exposition antérieure à la silice a été identifiée chez 35 sujets, et une exposition actuelle possible à la silice au cours de travaux de maintenance chez 36 autres. Les auteurs mentionnent que l'interview de 912 des ouvriers inclus a permis d'identifier une exposition à des agents ayant un retentissement respiratoire potentiel chez 20,5 % (187/912) d'entre eux (fonderie, mines, carrières, sablage, amiante, coton). Il n'a pas été observé d'association entre la fréquence des anomalies radiologiques et ces expositions professionnelles antérieures. Une réévaluation de la cohorte a été effectuée 7 ans plus tard (Hughes *et al.* 1993).

Les auteurs (Weill *et al.* 1983 ; Hughes *et al.* 1993) concluent de l'ensemble de leur travail qu'il n'y a pas d'anomalies radiologiques liées à l'exposition aux fibres minérales synthétiques dans leur cohorte.

Brown *et al.* (1996) ont rapporté les résultats préliminaires d'une étude de morbidité respiratoire effectuée chez 687 ouvriers de huit usines de production de laine de verre et de laine de roche en Australie. Des radiographies ont été obtenues chez 615 ouvriers de fabrication ou employés de bureaux de ces usines, et lues suivant la classification du BIT. Il est rapporté que des petites opacités de profusion 1/0 ou 1/1 étaient présentes chez 7 sujets (1,1 %). L'absence d'information sur l'exposition des sujets (durée, intensité de l'exposition aux fibres, autres expositions, groupe dans lequel les anomalies radiologiques sont observées : ouvriers de production ou agents de bureau) et d'évaluation radiologique dans une population de référence (non exposée) empêche l'interprétation de ces résultats.

Filaments continus de verre

A notre connaissance, aucune étude n'est publiée à ce jour permettant l'évaluation du risque de pneumoconiose radiologique liée aux filaments continus de verre chez l'homme.

Fibres céramiques

Trethowan *et al.* (1995) ont étudié la morbidité respiratoire chez 628 ouvriers de fabrication de fibres céramiques réfractaires (9 % femmes) employés dans 7 usines d'Europe ayant démarré leur production entre 1965 et 1977 (2 en Grande-Bretagne, 4 en France, 1 en Allemagne), parallèlement à une évaluation des expositions aux poussières et aux fibres. Tous les employés actuels plein temps étaient éligibles, quels que soient la durée d'emploi et le niveau d'exposition. Les femmes ont été exclues de l'étude dans une usine du fait de leur faible nombre et d'un niveau d'exposition, faible ou nul, de même que les travailleurs temporaires et les ouvriers ayant une exposition régulière mixte aux fibres céramiques et à la poussière de brique réfractaire. Les individus participant ont représenté 88,7 % des éligibles, avec un âge moyen de 37,7 ans, une durée d'emploi moyenne de 10,2 ans (7,2 à 13,8 ans selon les

usines) et une exposition cumulée moyenne de 3,84 f/ml × année (maximum : 22,9 f/ml × années). Les fumeurs représentaient 43,6 % de l'effectif, les ex-fumeurs 23 %.

Une exposition antérieure à l'amiante a été identifiée à partir du relevé de carrière professionnelle chez 4,5 % des sujets. Globalement, 19 % des sujets avaient antérieurement travaillé dans des emplois exposant à des poussières. Les radiographies standards de face ont été lues par trois lecteurs, et la médiane a été utilisée pour chaque sujet. Les radiographies interprétables (n = 598) ont permis d'objectiver des petites opacités de profusion $\geq 0/1$ chez 13 % des sujets, 3 % ayant une profusion $\geq 1/1$. Chez 11 de ces 18 derniers sujets, il était identifié une exposition à d'autres poussières. La prévalence des petites opacités augmentait avec l'âge, le tabagisme et l'exposition antérieure à l'amiante. Par contre, elle n'était pas corrélée avec l'exposition cumulée aux fibres céramiques.

En dépit du caractère fragmentaire des résultats radiologiques présentés, cette étude ne semble donc pas apporter d'argument en faveur d'un effet fibrogène pulmonaire lié à l'exposition aux fibres céramiques dans ce groupe ayant eu des niveaux d'exposition cumulée faibles. L'absence de groupe témoin ne permet pas d'évaluer la fréquence des petites opacités pour ces mêmes lecteurs dans une population non exposée.

Lemasters *et al.* (1994) n'ont pas observé de petites opacités radiologiques avec profusion $\geq 1/0$ chez 686 ouvriers de production actuels ou anciens de cinq usines de fabrication de fibres céramiques aux États-Unis, à l'exception d'un individu atteint de kaolinose (ancien ouvrier d'une mine de kaolin).

L'étude de Lockey *et al.* (1996), détaillée plus loin (voir p. 209) et concernant vraisemblablement au moins une fraction de la cohorte de Lemasters *et al.* (1994), ne met pas en évidence d'anomalies radiologiques parenchymateuses significatives dans un groupe de 652 ouvriers de production de fibres céramiques réfractaires aux États-Unis.

Wollastonite

Huuskonen *et al.* (1983) ont rapporté les résultats de l'évaluation radiologique effectuée en 1981 chez 46 ouvriers de sexe masculin (âge moyen de 48 ans, 67,4 % de fumeurs et ex-fumeurs) employés au moins 10 ans dans une carrière de wollastonite en Finlande et dans 3 groupes de témoins appariés sur l'âge (46 bûcherons, 46 travailleurs de la tourbe, 46 employés d'une manufacture de tabac), dont les taux de fumeurs et ex-fumeurs étaient de 70 %, 72 % et 80 %, respectivement. Les niveaux de concentration en poussières totales s'échelonnaient de 0,3 à 67 mg/m³, les concentrations en fibres mesurées en 1981 dans cette carrière allaient de 2,6 à 52 f/cm³ (en microscopie électronique à balayage). Les radiographies (2 radiographies thoraciques de face + 1 profil + 1 agrandissement de la région basale du poumon droit pour

chaque sujet) ont été interprétées par trois lecteurs indépendants, avec relecture consensuelle en cas de désaccord. Une prévalence élevée de petites opacités radiologiques irrégulières de profusion $\geq 1/0$ a été observée chez les ouvriers de la carrière (14/46 soit 30 %), significativement plus élevée que chez les témoins (2,2 à 6,5 % d'anomalies selon les groupes). Les résultats présentés suggèrent une fréquence plus élevée d'anomalies radiologiques chez les carriers en fonction du tabagisme et de la durée d'exposition, mais pas en fonction de l'âge. Il est mentionné dans cette publication que le pourcentage de quartz dans les échantillons de poussières était de 3 % pour les poussières respirables. Ceci peut probablement expliquer au moins partiellement certaines des anomalies radiologiques. Il est impossible d'évaluer le rôle spécifique de l'exposition aux fibres de wollastonite dans cette étude du fait de la co-exposition à d'autres poussières.

Koskinen *et al.* (1997) ont procédé à une réévaluation radiologique dans cette cohorte en 1990. Sur l'effectif initial des 56 sujets (47 hommes, 9 femmes) ayant travaillé dans la carrière finlandaise de wollastonite au moins 10 ans en 1980, 49 ont accepté de participer à ce nouveau bilan clinico-radiologique (40 hommes, 9 femmes). L'âge moyen du groupe s'établit à 57 ans (58 ans chez les hommes, 57 ans chez les femmes), la durée d'exposition moyenne est de 25 ans (27 ans chez les hommes), la latence depuis le début de l'exposition de 31 ans (33 ans chez les hommes), avec un minimum de 19 ans. Il existait 67 % de fumeurs et ex-fumeurs (72,5 % chez les hommes). Une exposition possible ou probable à l'amiante a été identifiée chez 13 ouvriers (26,5 %), et 9 sujets mentionnaient avoir été employés dans une usine de fabrication de laine de roche (dont 3 avaient aussi été exposés à l'amiante). Au total, 19 sujets (38,8 %) avaient donc eu une exposition à d'autres fibres minérales. Les radiographies thoraciques de 1981 et 1990 ont été interprétées par deux lecteurs (lecture par consensus). Les résultats sont détaillés dans le tableau 4-4. Des petites opacités de profusion 1/0 ont été identifiées chez 2 hommes en 1990 (4 %). Toutefois, l'examen tomodensitométrique a infirmé l'existence d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire chez ces sujets. La comparaison des résultats des études de Huuskonen *et al.* (1983) et Koskinen *et al.* (1997), pour le groupe des individus ayant été évalués par ces deux équipes, illustre le phénomène de variabilité interlecteur et/ou l'importance de la prise en compte de la technique radiologique utilisée. Ceci fait souligner l'importance de la confirmation tomodensitométrique lorsque des anomalies sont dépistées sur la radiographie standard.

Hanke *et al.* (1984) ont étudié les anomalies radiologiques de 108 ouvriers caucasiens de sexe masculin (représentant 78 % des éligibles ; âge moyen de 36,6 ans, durée moyenne d'exposition de 10 ans) d'une exploitation de wollastonite des États-Unis et de 86 témoins (représentant 93 % des éligibles ; âge moyen de 42 ans). L'analyse de la poussière de cette exploitation a montré moins de 2 % de silice cristalline et des concentrations de fibres (en microscopie optique à contraste de phase) de 0,3 /ml à 23 f/ml (longueur médiane de

Tableau 4-4 Comparaison des lectures radiographiques d'ouvriers exposés à la wollastonite (mine de wollastonite de Finlande)

	N éligibles (H/F)	N inclus (H/F)	Âge moyen	Durée expo. moyenne	% F + EF	Anomalies radiologiques		
						N (%)		
						Rx ≥ 1/0	1/0	1/1
Huuskonen <i>et al.</i> 1983 (étude 1) (2 RxT Face + 1 Profil + 1 agrandissement base poumon droit ; 3 lecteurs ABC, consensus si discordance)	56 (47/9)	46 (46/0)	48 ans	21,5 ans	67 %	14 (30,4 %)	6	8
Patients de l'étude 1 non repris dans l'étude 2		6				5 (83,3 %)	2	3
Koskinen <i>et al.</i> 1997 (étude 2) (1 RxT Face ; 2 lecteurs AD, consensus)	56 (47/9)	49 (40/9)	57 ans	25 ans	68 %	2 (4 %)	2	0

H : hommes ; F : femmes. RxT Face : radiographie thoracique de face. A,B,C, et D désignent des lecteurs différents.

2,5 µm). Les radiographies thoraciques ont été interprétées par trois lecteurs suivant la classification du BIT (médiane retenue). Des petites opacités de profusion ≥ 1/0 ont été identifiées chez 3/108 (2,8 %) travailleurs de la wollastonite en 1982, sans progression par rapport à 1976.

Autres études

Des observations isolées de fibrose pulmonaire ont été rapportées, sur la base d'examen anatomopathologiques (biopsies transbronchiques ou autopsies) (Kilburn *et al.* 1992 ; Philippou & Morgenroth 1992 ; Takahashi *et al.* 1996). Il semble difficile d'incriminer un rôle direct des fibres de substitution à l'amiante dans ces pathologies, sur la base de la simple association entre une fibrose pérbronchiolaire et/ou interstitielle peu spécifique et la présence de fibres minérales dans le tissu pulmonaire.

Conclusion

Il faut souligner d'emblée plusieurs problèmes méthodologiques :

- l'utilisation des clichés standards du BIT révèle une grande variabilité inter et intra-lecteur, comme en témoigne d'ailleurs l'étude de Hughes *et al.* (1993). Cette variabilité est d'autant plus importante que l'on est confronté à des anomalies de faible profusion (< 1/1) ;

- aucune étude n'a été réalisée en tomодensitométrie (CT-scan). Cet examen apparait cependant actuellement comme une méthode de choix dans le diagnostic des pneumoconioses, surtout au stade débutant, qu'il s'agisse de l'asbestose ou d'autres pneumoconioses ;
- l'absence de groupe témoin adapté ne permet pas l'interprétation des fréquences élevées d'anomalies radiologiques (> 10 %) rapportées dans quelques études.

Par ailleurs, l'interprétation d'anomalies radiologiques se heurte à plusieurs difficultés :

- l'existence de petites opacités irrégulières à des stades peu évolués, n'est en rien pathognomonique d'une pneumoconiose, voire d'une pathologie interstitielle. Ces opacités peuvent être liées au tabagisme, à l'âge, à l'emphysème ;
- les expositions cumulées des individus inclus dans ces études épidémiologiques radiographiques, essentiellement dans l'industrie de production, sont faibles (inférieures à 5 f/ml × années). Les expositions cumulées à l'amiante associées à un excès d'asbestoses détectables radiologiquement sont de l'ordre de 25 f/ml × années (Doll & Peto 1985 ; Ontario Royal Commission 1984 ; Browne 1994), niveau qui n'est à priori pas atteint chez la majorité des ouvriers de production des fibres minérales artificielles ;
- on constate de façon évidente l'existence d'expositions à l'amiante au sein de certains groupes, en particulier chez les utilisateurs (Kilburn *et al.* 1992). Ceci est un facteur de confusion majeur, pour l'interprétation des petites opacités irrégulières. De façon analogue, l'exposition à d'autres poussières (silice) a pu contribuer à une fraction des anomalies éventuellement constatées dans certaines études.

Au total, les études par évaluation de la radiographie standard publiées jusqu'en 1997 ne mettent pas en évidence de fibrose pulmonaire (pneumoconiose) associée à l'exposition aux laines minérales artificielles (verre, roche, laitier) ou fibres céramiques, dans les conditions rapportées d'exposition cumulée faible. Néanmoins, il importe de signaler que sur l'ensemble des études, une seule cohorte (Weill *et al.* 1983 ; Hughes *et al.* 1993) dans l'industrie de production fournit des informations exploitables pour l'évaluation du risque de fibrose pulmonaire lié à l'exposition aux laines minérales.

Les études publiées concernant le rôle de l'exposition aux fibres de wollastonite ont été menées dans l'industrie extractive et ne permettent pas de conclure sur le risque de survenue de fibrose pulmonaire, car il existait une co-exposition à la silice cristalline.

Il n'existe à ce jour aucune information publiée permettant d'évaluer le risque de fibrose pulmonaire (pneumoconiose radiologique) associé aux fibres de cellulose, de polyvinylalcool, de para-aramide ou aux fibres de filament continu de verre chez l'homme.

Pathologie pleurale bénigne

Les études publiées concernent également essentiellement l'industrie de production des fibres minérales synthétiques.

Études de morbidité radiologique

Ces études reposent sur la recherche d'épaississements pleuraux éventuellement accompagnés d'épanchements pleuraux sur les radiographies thoraciques standards, suivant la classification du Bureau International du Travail. Ces épaississements peuvent être localisés (épaississements circonscrits ou plaques pleurales : PP) ou diffus (fibrose pleurale diffuse : FPD). Les résultats des études publiées sont résumés dans le tableau 4-5.

Laine de verre

Dans l'étude de Hill *et al.* (1984) effectuée chez 340 ouvriers de l'industrie de production de laine de verre en Grande-Bretagne, il est rapporté un épaississement pleural (sans plus d'indication sur son caractère localisé ou diffus) à droite chez 7 individus et à gauche chez 11 individus (10 hommes et 1 femme), soit au maximum 5,3 % de l'effectif, et un comblement du cul-de-sac pleural chez un nombre similaire de sujets. L'absence de description plus précise (en particulier concernant l'association des anomalies chez un même sujet) et de données quantitatives dans une population de référence ne permet pas d'interprétation étiologique.

Kilburn et Warshaw (1991), dans leur étude effectuée chez 175 ouvriers de production de laine de verre, volontaires, ont rapporté l'existence d'anomalies radiologiques pleurales chez 13 sujets (7,4 %) dont 4 avaient des anomalies parenchymateuses associées. L'existence d'une exposition à l'amiante identifiée chez une large majorité des individus participant à l'étude (78 %) et le mode de recrutement des sujets empêchent toute interprétation de ces anomalies par rapport à l'exposition aux fibres de verre.

Dans l'étude de Kilburn *et al.* (1992) portant sur 284 ouvriers ayant utilisé des laines de verre durant au moins 20 ans dans une entreprise américaine de fabrication d'appareils électroménagers, des anomalies à type de fibrose pleurale localisée ou diffuse ont été rapportées chez 20 sujets (7 %), dont 10 présentaient des images compatibles avec une atteinte interstitielle associée. Sur les 10 sujets ayant des anomalies pleurales isolées (8 hommes, 2 femmes), une

exposition à l'amiante n'a été identifiée que chez 2 d'entre eux. L'absence d'évaluation d'anomalies pleurales dans une population de référence rend difficile l'interprétation des anomalies observées.

Laine de roche

Aucune anomalie pleurale n'a été rapportée dans la petite série d'ouvriers de production de laine de roche de Malmberg *et al.* (1984) (n = 21, durée d'exposition moyenne aux fibres de 17,6 ans).

Jarvholm *et al.* (1995) ont étudié les anomalies pleurales sur des radiophotographies chez 933 individus (788 hommes, 145 femmes) employés à la fabrication de laine de roche dans un site de production en Suède, et chez 865 témoins (575 hommes, 290 femmes). Un seul lecteur a interprété les clichés suivant la classification du BIT. Des plaques pleurales ont été rapportées chez 12 hommes exposés (1,5 %) (7 cas de plaques pleurales bilatérales, 5 cas de plaques unilatérales) et 3 témoins (0,5 %) (différence non significative). Une exposition possible à l'amiante a été identifiée chez 3 des 12 travailleurs de l'industrie de production de laine de roche présentant des plaques pleurales.

Une étude cas-témoins à l'intérieur de la cohorte des ouvriers de production de laine de roche n'a pas retrouvé d'association significative entre l'exposition aux fibres et la survenue de plaques pleurales (odds-ratio pour les individus ayant une exposition d'intensité moyenne ou forte après 15 ans de latence : 1,2 ; IC 95 % : 0,3-4,2).

Deux critiques méthodologiques importantes limitent la portée de cette étude négative :

- l'utilisation de radiophotographies au lieu de radiographies standards habituellement utilisées dans ce type d'étude. Il est vraisemblable que la prévalence des lésions pleurales détectées par radiophotographie est inférieure à celle détectée sur une radiographie standard, du fait d'un moins bon pouvoir de résolution ;
- l'inclusion d'un nombre important d'individus d'âge inférieur à 40 ans (57 % des hommes et 86 % des femmes dans l'industrie de production de laine de roche). Ces sujets ont en règle générale des temps de latence insuffisants par rapport au début de l'exposition pour conclure quant à l'effet potentiel des fibres de laine de roche, si l'on admet la même physiopathologie que pour la survenue des lésions pleurales consécutives aux expositions à l'amiante. Il convient à ce titre de souligner qu'aucune anomalie pleurale de type plaque pleurale n'a été observée chez les femmes, dont la période de latence était toujours inférieure à 20 ans lorsque l'information était disponible dans cette étude.

Tableau 4-5 Fibres de substitution de l'amiante à pathologie pleurale bénigne (radiographie thoracique standard)

Fibre	Référence	Pays	Méthode	Industrie (n usines)	n sujets exposés	n/ % d'anomalies chez exposés	n sujets témoins	n/ % d'anomalies chez témoins	Interprétation (rôle de l'exposition aux fibres de substitution de l'amiante). Commentaires
Laine de verre	Kilburn & Warshaw (1991)	USA	2 lecteurs (consensus) Rx face	Production (1)	175	13/7,4 % PP ou FPD	0	-	? (méthodologie)
	Kilburn <i>et al.</i> (1992)	USA	2 lecteurs (consensus) Rx face	Utilisation (1)	284	20/7 % PP ou FPD	0	-	? (méthodologie)
Laine de roche	Jarvholm <i>et al.</i> (1995)	Suède	1 lecteur Radiophotographie face	Production (1)	933	12/1,3 % PP	865	3/0,3 % PP	? (latence insuffisante pour de nombreux sujets)
Laine de verre, roche, laitier	Weill <i>et al.</i> (1983)	USA	Médiane de 3 lecteurs Rx face	Production (7)	941	15/1,6 % FP + 1/0,1 % PP	0	-	?
Céramiques	Lemasters <i>et al.</i> (1994)	USA	Médiane de 3 lecteurs Rx face	Production (5)	686	21/3,1 % PP + 2/0,3 % FPD	161 (a)	0/0 %	Relation latence-effet. Relation durée d'exposition-effet. Absence de confirmation tomодensitométrique
	Trethowan <i>et al.</i> (1995)	Europe (UK, France, Allemagne)	Médiane de 3 lecteurs Rx face	Production (7)	628	16/2,7 % PP ou FPD	0	-	Absence d'effet démontré de l'exposition Pas d'étude tomодensitométrique
	Lockey <i>et al.</i> (1996)	USA	Médiane de 3 lecteurs Rx face + OAD + OAG	Production (2)	438	18/4,1 % PP ou FPD	214 (b)	2/0,9 %	Relation latence-effet. Relation exposition (durée, exposition cumulée)-effet. Absence de confirmation tomодensitométrique

FP : fibrose pleurale ; PP : plaques pleurales ; FPD : fibrose pleurale diffuse ; OAD : oblique antérieure droite ; OAG : oblique antérieure gauche.

(a) Données recalculées à partir de la publication originale.

(b) Les auteurs mentionnent en outre avoir introduit au moment de la lecture une série de clichés d'individus non exposés, mais il n'est pas présenté de résultats dans cette population « témoin » permettant d'estimer la fréquence des épaissements pleuraux en utilisant une méthode analogue. Les résultats présentés ici concernent les ouvriers de l'usine non employés dans le secteur de production des fibres céramiques.

Tableau 4-5 (suite)

Fibre	Référence	Pays	Méthode	Industrie (n usines)	n sujets exposés	n/ % d'anomalies chez exposés	n sujets témoins	n/ % d'anomalies chez témoins	Interprétation (rôle de l'exposition aux fibres de substitution de l'amiante). Commentaires
Wollastonite	Huuskonen <i>et al.</i> (1983)	Finlande	3 lecteurs (consensus) Rx face + profil	Extraction (1)	46	13/28 % FP	138	7/5 %	? (absence d'information sur l'exposition à l'amiante)
	Hanke <i>et al.</i> (1984)	USA	Médiane de 3 lecteurs Rx face + 2 profils	Extraction (1)	108	0/0 % FP	86	?	
	Koskinen <i>et al.</i> (1997)	Finlande	2 lecteurs (consensus) Rx face	Extraction (1)	49	9/18,4 % PP	0	-	Exposition à l'amiante chez plusieurs sujets

FP : fibrose pleurale ; PP : plaques pleurales ; FPD : fibrose pleurale diffuse ; OAD : oblique antérieure droite ; OAG : oblique antérieure gauche.

(a) Données recalculées à partir de la publication originale.

(b) Les auteurs mentionnent en outre avoir introduit au moment de la lecture une série de clichés d'individus non exposés, mais il n'est pas présenté de résultats dans cette population « témoin » permettant d'estimer la fréquence des épaissements pleuraux en utilisant une méthode analogue. Les résultats présentés ici concernent les ouvriers de l'usine non employés dans le secteur de production des fibres céramiques.

Laine de verre, roche, laitier

Dans l'étude de Weill *et al.* (1983) concernant les salariés de sexe masculin de 7 usines de production de laine de verre, laine de roche et laitier aux États-Unis, il est mentionné l'existence d'épaississement pleural chez 15 des 841 sujets ayant une radiographie analysable (1,6 %), un comblement du cul-de-sac pleural chez 16 sujets, des calcifications pleurales et des plaques pleurales chez 1 sujet. Il n'existe pas de population de référence dans cette étude, mais ce pourcentage ne semble pas plus élevé que celui habituellement décrit dans la population générale des États-Unis (Rogan *et al.* 1987).

Filaments continus de verre

A notre connaissance, aucune étude n'est publiée à ce jour permettant l'évaluation du risque de pathologie pleurale liée à l'exposition aux filaments continus de verre chez l'homme.

Fibres céramiques

Dans l'étude de Trethowan *et al.* (1995) effectuée en Europe chez les ouvriers de production de fibres céramiques réfractaires, des anomalies pleurales ont été observées chez 16/592 radiographies (standards de face) interprétables, soit 2,7 % des individus. Les auteurs mentionnent qu'une exposition antérieure à l'amiante était connue chez 2 des 16 sujets, mais qu'il n'existait pas de relation entre l'exposition cumulée aux fibres céramiques et l'existence d'anomalies pleurales.

Lemasters *et al.* (1994) ont évalué les anomalies radiologiques pleurales chez 847 ouvriers (hommes et femmes), employés au moins 1 an dans cinq usines de production de fibres céramiques aux États-Unis (627 ouvriers encore exposés, d'âge moyen de 40 ans, 220 ouvriers ayant cessé d'être exposés et d'âge moyen de 45 ans), représentant 60,9 % de l'effectif éligible et 82 % des participants à leur étude. La radiographie standard de face a été interprétée par trois *B-readers* suivant la classification du BIT (médiane retenue). Ces lecteurs ont conclu que 96 % des clichés étaient de qualité 1 ou 2, indiquant une bonne qualité des clichés analysés. Des anomalies pleurales (plaques pleurales ou épaississement pleuraux, en excluant les compléments du cul-de-sac pleural isolés) ont été observées chez 23 sujets soit 3,4 % (21 plaques pleurales et 2 épaississements pleuraux), tous ouvriers du secteur de production. Chez ces ouvriers, le temps de latence moyen depuis le début de l'emploi à la production était de $18,2 \pm 9,1$ ans (médiane : 15,2 ans, avec des extrêmes de 6 à 36,4 ans). Leur durée moyenne d'emploi était de 13,6 ans. L'analyse des anomalies pleurales en fonction de la latence depuis l'emploi en production a montré une augmentation de l'odds-ratio dans les groupes de latence élevée par rapport au groupe de latence inférieure à 10 ans (odds-ratio de 2,9,

$p > 0,05$ pour le groupe de latence de 10-20 ans ; odds-ratio de 7,7, $p < 0,05$ pour le groupe de latence supérieure à 20 ans dans lequel la prévalence d'anomalies pleurales était de 11,4 %). Un phénomène analogue a été observé lorsque la prévalence des anomalies pleurales a été analysée en fonction de la durée d'exposition, ce paramètre étant fortement corrélé à la latence depuis le début de l'emploi en production. Une analyse par régression logistique multiple a permis de montrer une association significative des anomalies pleurales avec la latence depuis le début de l'emploi dans la production de fibres céramiques, après ajustement sur la latence depuis le début de l'exposition à l'amiante ou la durée d'exposition à l'amiante.

L'étude de Lockey *et al.* (1996) a porté sur 652 ouvriers de deux sites de production de fibres céramiques réfractaires aux États-Unis, employés pendant au moins un an et représentant 75 % des travailleurs éligibles. Au moins une fraction des salariés étudiés correspond probablement à des ouvriers inclus dans l'étude de Lemasters *et al.* (1994). Trois lecteurs ont interprété les clichés thoraciques (standards de face + 2 obliques) et la lecture médiane a été retenue pour chaque sujet. Des anomalies pleurales ont été détectées chez 20/652 (3,1 %) des sujets (19 plaques pleurales, 1 épaissement pleural diffus), dont 18 cas chez des ouvriers de production (4,1 %). La présence de plaques pleurales était corrélée à l'exposition cumulée aux fibres, à la durée d'exposition et à la latence depuis le début de l'exposition. Il est à noter que pour les personnes présentant des plaques, la durée moyenne d'exposition était de 4,8 ans, l'exposition cumulée de 45 f/ml × mois, soit 3,8 f/ml × années, la latence moyenne de 19,2 années.

Au sein de la population limitée aux ouvriers pour lesquels plus de 20 ans s'étaient écoulés depuis leur premier emploi dans le secteur de production des fibres céramiques réfractaires, la prévalence des anomalies pleurales était de 12,5 % (9/72), conduisant à un odds-ratio de 9,5 (IC95 % : 1,9-48,2) par rapport aux individus non employés en production (et dont l'exposition cumulée semble très faible). Il existe une relation significative durée d'emploi-effet, avec des anomalies pleurales chez 26,3 % des individus ayant plus de 20 ans d'emploi dans le secteur de production des fibres céramiques réfractaires (odds-ratio par rapport aux individus non employés en production : 22,3, IC95 % : 3,6-137). De même, il a été observé une relation significative exposition cumulée-effet. Une analyse complémentaire de validation par la latence a été effectuée, ayant pour objectif de préciser la latence de survenue des anomalies par rapport au début d'activité dans la production des fibres céramiques réfractaires. L'analyse des clichés thoraciques anciens de 18 des ouvriers porteurs de plaques pleurales a permis de montrer que les anomalies radiologiques n'ont été observées qu'au moins 5 ans après le début de l'activité de production des fibres céramiques réfractaires, sauf chez un seul sujet.

Dans cette étude, il est vraisemblable que le recours à un cliché de face et deux clichés en oblique pour chaque individu a contribué à permettre le

dépistage d'un nombre plus important d'épaississements pleuraux que l'utilisation du cliché standard de face seul habituellement utilisé, comme par exemple dans l'étude de Trethowan *et al.* (1995). Un certain nombre de ces épaississements peuvent correspondre à des épaississements graisseux, d'autant qu'il n'a pas été effectué d'ajustement sur l'index de masse corporelle, ni de recours à la tomodensitométrie pour confirmer ou infirmer une authentique fibrose pleurale. D'autre part, sur les 20 sujets porteurs d'anomalies pleurales, 18 ont été réinterrogés et une exposition possible ou certaine à l'amiante a été identifiée chez 7 d'entre eux. Néanmoins, les auteurs mentionnent, à partir d'une étude cas-témoins effectuée à l'intérieur de cette cohorte, que l'exposition à l'amiante ne peut, à elle seule, rendre compte des plaques pleurales observées (odds-ratio de 1,3, IC95 % : 1,1-1,6, pour l'exposition cumulée aux fibres céramiques réfractaires après ajustement sur l'index d'exposition à l'amiante).

Wollastonite

Dans l'étude de Huuskonen *et al.* (1983) portant sur 46 ouvriers de sexe masculin employés au moins 10 ans dans une carrière de wollastonite en Finlande, des épaississements pleuraux bilatéraux ont été rapportés chez 13 sujets (soit 28 %). Cette fréquence était significativement plus élevée que celle observée dans les trois groupes témoins utilisés (respectivement : 2,2 %, 4,3 % et 8,7 %). Les individus porteurs d'épaississement pleural avaient en moyenne été exposés 22,4 ans contre 19,2 ans pour ceux considérés indemnes d'anomalies pleurales.

Koskinen *et al.* (1997) ont réévalué 49 ouvriers de cette même carrière (40 hommes ayant participé à l'étude précédente, 9 femmes). Des plaques pleurales uni- ou bilatérales ont été observées sur les radiographies standards chez 9 sujets (18,4 %). Toutefois, une exposition possible ou probable à l'amiante était retrouvée chez 5 de ces sujets. L'analyse de régression logistique multivariée n'a pas mis en évidence de risque accru de plaques pleurales en fonction de la durée d'exposition à la wollastonite mais la puissance de cette étude est faible compte tenu de l'effectif étudié. Il importe de souligner qu'il n'existait pas non plus de relation entre l'exposition à l'amiante et les anomalies pleurales au cours de l'analyse de régression logistique. De ce fait, l'étiologie des plaques pleurales demeure pour l'instant inexplicée.

Aucune anomalie pleurale n'a été observée sur les radiographies de 108 ouvriers de race blanche d'une mine de wollastonite aux États-Unis, d'âge moyen 36,6 ans et d'ancienneté moyenne de l'ordre de 10 ans (Hanke *et al.* 1984).

Conclusion

Plusieurs remarques méthodologiques doivent être formulées :

- les outils radiologiques utilisés (radiographie standard de face seule, ou associée à des clichés en oblique, voire radiophotographie), peuvent conduire à des fréquences différentes d'anomalies détectées. La méthode employée pour la détection des épaissements pleuraux est en effet extrêmement importante : l'utilisation de clichés en incidence oblique accroît la sensibilité de repérage des épaissements pleuraux par rapport à la seule utilisation du cliché standard de face, mais conduit à de nombreux faux positifs, en particulier du fait d'épaississements graisseux sans signification pathologique, et sans rapport avec une quelconque exposition professionnelle à des fibres ;
- aucune de ces études ne comporte de confirmation tomодensitométrique. Il est clairement admis actuellement que l'examen tomодensitométrique constitue la technique de référence permettant d'authentifier l'existence d'une fibrose pleurale et de la différencier d'autres causes d'épaississements pleuraux détectés sur les radiographies standard (graisse sous-pleurale notamment). En l'absence de confirmation tomодensitométrique, au minimum l'index de masse corporelle devrait être pris en considération ;
- l'absence de groupe témoin ou le recours à un seul lecteur, dans certaines études.

L'interprétation doit par ailleurs tenir compte de plusieurs paramètres :

- le premier concerne la latence par rapport au début de l'exposition. Pour l'amianté, le développement de pathologies pleurales ne devient détectable qu'après un délai de 15 à 20 ans après le début de l'exposition. Si l'on suppose la même physiopathologie avec les fibres minérales artificielles, un résultat négatif ne sera interprétable que dans les groupes d'individus ayant atteint ce temps de latence ; la durée de latence par rapport au début de l'exposition est insuffisante pour évaluer convenablement le risque de survenue de fibrose pleurale dans certaines études ;
- certaines études ne permettent pas d'éliminer avec certitude une co-exposition antérieure ou actuelle amianté-fibres de substitution à l'amianté. Pourtant les conséquences d'une exposition à l'amianté, même à faible dose cumulée, vont être importantes lors de l'évaluation du risque de survenue de lésions pleurales. En effet, contrairement à la fibrose pulmonaire liée à l'amianté (asbestose), les plaques pleurales peuvent s'observer après des doses cumulées d'exposition à l'amianté nettement plus faibles ($< 5 \text{ f/ml} \times \text{années}$). On peut de ce fait s'attendre à un effet de la co-exposition possible à l'amianté plus marqué sur la survenue de lésions pleurales que sur la survenue d'anomalies interstitielles.

Au total, les études radiologiques publiées jusqu'en 1997 ne mettent pas en évidence de relation entre l'exposition aux laines de verre, roche et laitier et l'existence de lésions pleurales bénignes radiologiques.

Les études effectuées chez les ouvriers d'extraction de wollastonite ne permettent pas de conclure à une relation entre l'exposition aux fibres de wollastonite et l'existence de lésions pleurales bénignes.

Il existe une possibilité de relation entre l'exposition aux fibres céramiques réfractaires et l'existence de plaques pleurales. La survenue de plaques pleurales, consécutives à une exposition cumulée même faible aux fibres céramiques réfractaires est plausible, par analogie à ce qui a été observé pour l'amiante.

Il n'existe aucune information publiée permettant d'évaluer le risque de lésions pleurales bénignes associé aux fibres de cellulose, de polyvinylalcool, de para-aramide ou de filament continu de verre chez l'homme.

Maladies respiratoires chroniques non spécifiques

Deux grands groupes d'études peuvent être distingués, les études de mortalité et les études de morbidité.

Études de mortalité

Elles sont basées sur les données mentionnées sur les certificats de décès et dans lesquelles certaines maladies respiratoires non malignes (MRNM) sont comptabilisées comme la bronchite chronique, l'emphysème et l'asthme. Les études publiées ne recouvrent pas toujours les mêmes affections (Tableau 4-6). Le résultat de ce type d'étude est de ce fait difficile à interpréter.

En outre, ces maladies respiratoires, lorsqu'elles sont peu évoluées, ne conduisent pas au décès des individus et peuvent ne pas avoir été mentionnées comme cause principale ou cause associée du décès. De ce fait, l'absence d'excès de mortalité par MRNM dans les cohortes de sujets exposés aux FMA peut correspondre à une absence réelle de risque, mais aussi être expliquée par une absence de mention sur le certificat de décès, notamment en cas de MRNM peu sévère. Ceci souligne la difficulté d'interprétation de ce type d'étude lorsqu'il n'est pas retrouvé d'excès de mortalité par MRNM.

A l'inverse, lorsqu'il est observé un excès de mortalité par MRNM, plusieurs autres éléments gênent souvent l'interprétation : il est évident qu'il convient de savoir si la population étudiée a des habitudes tabagiques analogues à la population de référence (régionale ou nationale), le tabac étant un facteur de confusion majeur pour les MRNM ; une seconde difficulté est représentée par

l'hétérogénéité du groupe des MRNM, qui inclut des maladies correspondant à des entités différentes (cf ci-dessus).

Dans ces conditions, seules les études de mortalité positives pour les MRNM peuvent être réellement utilisées pour l'évaluation du risque.

Les résultats obtenus pour les maladies respiratoires non malignes dans les principales études de mortalité sont résumés dans le tableau 4-6. Le protocole de la plupart de ces études (populations étudiées, critères d'inclusion, modalités d'évaluation des expositions...) est détaillé dans le chapitre 3, consacré aux pathologies cancéreuses, et n'est pas rappelé ici. La majorité des évaluations ont été publiées dans les cohortes d'ouvriers de production de fibres minérales de substitution de l'amiante. Dans l'ensemble, les SMR rapportés pour le risque de MRNM dans l'industrie de production de laine de verre ou laine de roche/laitier sont supérieurs à 100, mais l'excès est le plus souvent non significatif. L'hypothèse d'une relation latence-effet, évoquée dans la cohorte des ouvriers de production de laine de verre aux États-Unis, n'est pas retrouvée dans la cohorte européenne. Elle n'existe pas non plus chez les ouvriers de production de laine de roche/laitier. Aucun excès de mortalité par MRNM n'a été noté chez les ouvriers des productions de filaments continus de verre.

Dans l'étude cas-témoins de Chiazze *et al.* (1993), effectuée dans une cohorte d'ouvriers de production de laine de verre de l'Ohio (États-Unis), le tabagisme était la seule variable associée de façon significative à la mortalité par maladie respiratoire non maligne, mais l'analyse par régression logistique a aussi retrouvé des odds-ratio augmentés (augmentation non significative) pour les expositions cumulées les plus élevées à plusieurs nuisances (fibres respirables, amiante, silice, fumées d'asphalte).

Études de morbidité

Elles reposent sur des évaluations de fréquence de différents symptômes respiratoires à partir de questionnaires médicaux (Tableau 4-7) ou sur des évaluations de paramètres fonctionnels respiratoires (Tableau 4-8). Les études de morbidité peuvent être transversales ou longitudinales. Plusieurs écueils méthodologiques méritent d'être soulignés.

Études transversales

- Ces études transversales ont pour intérêt essentiel de permettre l'étude de la relation dose-effet entre l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante et les symptômes ou paramètres fonctionnels respiratoires. Les paramètres de « dose » évalués sont variables selon les études : durée d'exposition, intensité d'exposition, exposition cumulée (intégrant les deux paramètres précédents). Dans les études transversales, il est souvent difficile de séparer l'effet de l'âge, de l'effet de l'exposition (en particulier lors des relations durée d'exposition-effet ou exposition cumulée-effet). Pourtant, il est connu que la prévalence

Tableau 4-6 Fibres de substitution à l'amiante et maladies respiratoires chroniques non spécifiques : études de mortalité par maladie respiratoire non maligne

Fibre	Référence	Etude	Pays	n sujets (durée mini)	Industrie (n usines)	Paramètre (IC 95 %) ^a	Obs/Att	Interprétation
Laine de verre	Shannon <i>et al.</i> (1987)	C	Canada	2 557 H (3 mois)	Production (1)	SMR (bronchite, emphysème, asthme) ^f = 138 (28-402) ^h	3/2,18	Très faible nombre de cas
	Marsh <i>et al.</i> (1990)	C	USA	4 864 H (6 mois à 1 an)	Production (6)	SMR (MRNM) ^{b,f} = 107,2 (77-147)	48/45,9	SMR = 107,2 si latence > 20 ans depuis le début de l'activité, SMR = 95,7 si la latence est < 20 ans
	Chiazze <i>et al.</i> (1993)	CT	USA	102 H (1 an)	Production (1)	OR (fibres respira- bles) = 1,5 (0,5-4,1) OR (fibres fines) = 1,5 (0,3-6,7)		OR augmenté dans les groupes d'exposition les plus élevées aux fibres fines, à l'amiante, à la silice et aux fumées d'asphalte (ns). Exposition cumulée maximale aux fibres faible.
	Boffetta <i>et al.</i> (1995)	C	Europe	8 335 H + F (1 mois)	Production (5)	SMR (bronchite, emphysème, asthme) = 111 (84-143)	57/51,6	(d) Pas de relation latence-effet Pas de relation durée d'exposition-effet (pas d'excès chez les travailleurs avec durée > 1 an)
Laine de roche, laitier	Boffetta <i>et al.</i> (1995)	C	Europe	10 108 H + F (1 mois)	Production (7)	SMR (bronchite, emphysème, asthme) = 127 (99-160)	71/56,1	(d) Pas de relation latence-effet Pas de relation durée d'exposition-effet (excès = surtout si durée £ 1 an : SMR = 182, IC95 % 128-251)
	Marsh <i>et al.</i> (1996)	C	USA	3 035 H + F (1 an)	Production (5)	SMR (MRNM) ^{b,f} = 127 (90-174)	39/30,7	Exposition cumulée faible. Excès significatif dans une usine du fait des ouvriers exposés plus de 5 ans. Absence de relation significative durée d'exposition-effet ou de relation latence (depuis le début d'activité)-effet (données non présentées).
		C	USA	443 H (1 an)	Production (1)	SMR (MRNM) ^{b,f} = 183 (112-283)	20/10,9	
	Engholm <i>et al.</i> (1987)	C	Suède	135 026 H (?)	Utilisation (n)	SMR (MRNM) = 46 (40-53)	193/418	Forte corrélation exposition amiante/FMA. Faible durée de suivi par rapport à l'exposition.

Tableau 4-6 (suite)

Fibre	Référence	Etude	Pays	n sujets (durée mini)	Industrie (n usines)	Paramètre (IC 95 %) ^a	Obs/Att	Interprétation
Filament continu de verre	Shannon <i>et al.</i> (1990)	C	Canada	1 465 H + F (1 an)	Production (1)	SMR (MRNM) = 43 (H) (5-154) 162 (F) (4-929)	2/4,7 1/0,6	Très faible nombre de cas. (n décès = 96)
	Marsh <i>et al.</i> (1990)	C	USA	3 435 H (1 an)	Production (3)	SMR (MRNM) ^{b,f} = 94,5 (69-129)	43/45	SMR = 94,5 si latence > 20 ans depuis le début de l'activité, SMR = 100 si la latence est < 20 ans
	Boffeta <i>et al.</i> (1995)	C	Europe	3 559	Production (2)	SMR (bronchite, emphysème, asthme) = 72 (23-169)		Faible nombre de cas
	Chiazze <i>et al.</i> (1997)	C	USA	2 933 H (1 an)	Production (1)	SMR (MRNM) ^{b, e, f} = 92 (54,5-145,3)	18/19,6	Hommes caucasiens
	Watkins <i>et al.</i> (1997)	C	USA	1 074 F (1 an) 494 H (1 an)	Production (1)	SMR(MRNM) ^{b,f} = 117,5 (38,1-274,2) SMR (MNRM) ^{b,f} = 38,4 (1-214,2)	5/4,3 1/2,6	Femmes caucasiennes Hommes afro-américains
Cellulose	Thoren <i>et al.</i> (1989)	CT	Suède	12 H	Utilisation (1) (fabrication papier hygiénique)	OR (expo. fabrication papier) = 3,8 (1,2-12)		Exposition élevée à la poussière de papier à certains postes : 10 à 30 mg/m ³

durée mini = durée minimale d'exposition ; H = hommes ; F = femmes ; Obs/Att = observés/attendus ; n usines = nombre d'usines ; C = cohorte ; CT = cas-témoins

a : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

b : résultat pour les maladies respiratoires non malignes en excluant grippe et pneumonie

c : résultat pour les maladies respiratoires non malignes en excluant grippe, pneumonie et bronchite

d : résultat chez les hommes

e : résultat chez les hommes de race blanche

f : population de référence régionale

g : population de référence nationale

h : résultat indiqué pour le sous-groupe des ouvriers exclusivement affectés aux postes dans l'usine de production (exposés)

MRNM : maladies respiratoires non malignes

OR : odds-ratio ; SMR = ratio standardisé de mortalité

* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001 ; ns : non significatif

des symptômes respiratoires s'accroît avec l'âge. Dans ces conditions, une augmentation de prévalence des symptômes (ou des anomalies fonctionnelles) en fonction de la durée d'exposition ou de l'exposition cumulée ne pourra correctement être interprétée qu'après ajustement sur l'âge.

- Une limite de ces études est constituée par la prise en compte non systématique de la date de survenue des symptômes : il est essentiel de s'assurer de la « cohérence biologique » de l'association exposition-symptômes en vérifiant que l'apparition des symptômes est postérieure à la date de début d'exposition.
- Une difficulté majeure rencontrée au cours de ce type d'études portant sur les symptômes ou la fonction respiratoire est représentée par le *healthy worker effect* (effet travailleur en bonne santé). Cet effet, classique en épidémiologie, va masquer l'effet éventuel de l'exposition. Ainsi, l'étude étant réalisée sur les travailleurs en période d'activité, aucun des ouvriers ayant dû quitter leur emploi du fait de raisons de santé (éventuellement liées à l'exposition étudiée) ne va être inclus.
- Les paramètres mesurés (symptômes, paramètres fonctionnels respiratoires) sont des indicateurs globaux non spécifiques et ne permettent en règle générale pas de séparer l'effet des différentes nuisances respiratoires présentes sur le lieu de travail, de façon concomitante ou séquentielle, par rapport à l'exposition aux fibres, et donc d'individualiser l'effet propre des fibres de substitution à l'amiante. Le tabac pouvant entraîner le même type de manifestations a fait l'objet d'évaluations spécifiques.

Les études évaluant les symptômes respiratoires méritent une mention particulière car elles permettent surtout d'évaluer des symptômes (irritation nasale, oculaire, bronchique) survenant à court terme. Ces symptômes devraient donc être rapprochés des niveaux d'exposition (surtout l'intensité) contemporains de la réalisation de l'étude. On ne peut cependant exclure que du fait du *healthy worker effect* et de l'autosélection des sujets les plus sensibles vers les situations d'exposition les plus faibles, aucune relation intensité-effet ne soit observée dans une étude transversale, même si un effet réel existe. Les relations durée d'exposition-effet, exposition cumulée-effet sont encore plus difficiles à interpréter, surtout lorsqu'aucune relation dose-effet n'est observée. En effet, dans chaque classe d'exposition cumulée vont se trouver des sujets dont le profil d'exposition au fil du temps peut avoir été modifié en cas d'effet de l'exposition sur la santé (autosélection).

Études longitudinales

Les études évaluant la survenue des symptômes respiratoires ou la dégradation des paramètres fonctionnels au cours d'un suivi longitudinal sont moins sujettes au biais de l'effet travailleur en bonne santé, si l'on prend la précaution d'analyser les causes de sortie de la cohorte. Cependant, la mise en évidence d'une relation exposition-effet est plus facile à interpréter dans ce type d'étude qu'une absence de relation. Là encore, il peut d'agir d'une

absence authentique d'effet de l'exposition mais on peut aussi évoquer un effet « travailleur en bonne santé ».

Compte tenu de ces remarques, les résultats des principales études de morbidité sont résumées par type de fibre. Certaines de ces études ont un poids informatif plus important du fait de l'effectif étudié et/ou des modalités de réalisation. Elles ont motivé la rédaction d'un résumé synthétique spécifique. Les plus informatives sont indiquées en italique dans les tableaux 4-7 et 4-8.

Laine de verre

Maggioni *et al.* (1980) ont étudié la prévalence de symptômes respiratoires dans un établissement italien de production de laine de verre. La prévalence de la pharyngo-laryngite chronique (symptômes et examen ORL) dans le groupe de 147 travailleurs considérés fortement exposés de façon continue aux fibres (âge moyen : 43,4 ans ; durée moyenne d'emploi : 10,2 ans ; 65,3 % fumeurs) était de 12,9 %, contre 2,5 % dans un groupe de 40 travailleurs non exposés aux fibres (âge moyen : 38,8 ans ; 62,5 % fumeurs) et 6 % dans un groupe de 181 ouvriers faiblement exposés (âge moyen : 38,9 ans ; durée moyenne d'emploi : 13,6 ans ; 60,7 % fumeurs). Les prévalences de la bronchite chronique étaient de 12,2 % chez les ouvriers exposés aux fibres, 10 % chez les non-exposés et 10,4 % chez les faiblement exposés. L'étude des paramètres fonctionnels respiratoires (cf. Glossaire, p. 240) a montré des valeurs analogues de la CVF et du VEMS dans les deux groupes fortement exposé et faiblement exposé aux fibres (CV à 91 % et VEMS à 95 % de la valeur théorique dans le premier, CV à 91 % et VEMS à 94 % dans le second). Les auteurs mentionnent une relation entre la durée d'exposition aux fibres de verre et la fréquence de la pharyngo-laryngite chronique et de la bronchite chronique dans le groupe des individus les plus fortement exposés aux fibres (11 travailleurs/52 exposés plus de 10 ans). Il existe également une relation de ces symptômes avec le tabagisme.

Moulin *et al.* (1987) ont évalué les symptômes respiratoires et la fonction respiratoire de 524 salariés employés depuis au moins 1 an dans deux établissements de production de laine de verre en France, sans exposition à des nuisances respiratoires préalablement à l'emploi dans ces usines (usine A : sélection d'un échantillon de 367 salariés par stratification sur l'âge et les habitudes tabagiques parmi les 1 100 employés ; âge moyen de 41,2 ans, ancienneté moyenne de 15,1 ans, 46,9 % de fumeurs. Usine B : 157 salariés sur 170 employés ; âge moyen de 37,5 ans, ancienneté moyenne de 11,7 ans, 46,5 % de fumeurs).

Le questionnaire standardisé utilisé a permis d'établir que la toux, la dyspnée et les signes de bronchite chronique étaient significativement plus fréquents chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, avec une relation dose-effet. Par contre, seuls la dyspnée et les symptômes des fosses nasales (écoulement, obstruction) étaient liés à l'exposition professionnelle aux fibres minérales,

Tableau 4-7 Fibres de substitution à l'amiante et maladies respiratoires chroniques non spécifiques : symptômes respiratoires

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Symptômes - Fréquence (p ^a)								Interprétation - Commentaires	
						signes ORL	toux	expectoration	bronchite chronique	dyspnée	sifflements	asthme	relation tabagisme/ effet		relation exposition/ effet
Laine de verre	Hill <i>et al.</i> (1973)	T	UK	70	Production (1)			17 % (*)					T ?	?	Effectif insuffisant Expectoration plus fréquente chez les témoins
	Maggioni <i>et al.</i> (1980)	T	Ital.	147	Production (1)	12,9 %			12,2 %				T +	E +	Relation exposition-symptômes ORL et exposition bronchite chronique.
	Hill <i>et al.</i> (1984)	T	UK	340	Production (1)		37,8 %	38,9 %	25,8 %	47,6 %	48,4 %		T +	E -	(d) Absence de témoins
	Moulin <i>et al.</i> (1987)	T	F	524	Production (2)	* ?				* ?			T +	E ?	Relation exposition-symptômes ORL, et exposition-bronchite chronique
	Kilburn et Warshaw (1991)	T	USA	175	Production (1)	9,7 %			?				T +	?	Amiante : facteur de confusion chez 78 % Absence de témoins
	Kilburn <i>et al.</i> (1992)	T	USA	284	Utilisation (1)	5,6 à 19,4 %			10,9 %			6 %	?	?	Amiante : facteur de confusion Absence de témoins
	Hunting et Welch (1993)	T	USA	333	Utilisation (19)				15 %				T +	E + ?	Rôle de l'exposition aux fibres de verre uniquement dans le groupe forte intensité Rôle des co-expositions (amiante notamment) ?

Tableau 4-7 (suite)

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Symptômes - Fréquence (p ^a)							Interprétation - Commentaires		
						signes ORL	toux	expectoration	bronchite chronique	dyspnée	sifflements	asthme		relation tabagisme/effet	relation exposition/effet
Laine de roche	Malmberg <i>et al.</i> (1984)	T	Finl	21	Production (1)		19 %	4,8 %	4,8 %			?	?	Effectif insuffisant	
Laine de verre, de roche, de laitier	Engholm <i>et al.</i> (1983)	T	Sw	135 072	Utilisation (n)							T+	?	Amiante : facteur de confusion Absence de témoins	
	Ernst <i>et al.</i> (1987)	T	Can.	537	Utilisation (n)		27,6 %	37,8 %		14,7 %	31,8 %	T+	E-	Amiante : facteur de confusion Absence de témoins	
	Petersen et Sabroe (1991)	T	Sw	2654	Utilisation (n)	*	*					T+	E+	Autres aérocontaminants Absence de témoins	
	Moulin <i>et al.</i> (1988)	T	F	1 041	Production (1)	9,6 %	21,9 %	9,2 %		12 %	1,4 %	T+	E+	Date de certains symptômes respiratoires (toux, expectoration, dyspnée) non précisée par rapport à l'exposition	
		T	F	983	Production (4)	4,9 %	10,2 %	5,6 %		7,7 %	1,9 %	T+	E-		
	Weill <i>et al.</i> (1983)	T	USA	912	Production (7)	40 %			9 %	5 %	20 %	3 %	T+	E-	Relation symptômes respiratoires-exposition antérieure à des aérocontaminants chez les fumeurs uniquement Absence de témoins
	Hughes <i>et al.</i> (1993)	T	USA	1 444	Production (7)		13 % ns		6 % ns	5 % ns	5 % ns	T+	E?	Prévalence significativement accrue de certains symptômes dans 1 seule usine de production de laine de verre	
	Brown <i>et al.</i> (1996)	T	Aust.	533	Production (8)		10,7 %			12 %	20,4 %	7,3 %	T+	E?	(e) Probable <i>healthy worker effect</i>

Tableau 4-7 (suite)

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Symptômes - Fréquence (p ^a)						Interprétation - Commentaires		
						signes ORL	toux	expectoration	bronchite chronique	dyspnée	sifflements		asthme	relation tabagisme/effet
Céramiques	Trethowan et al. (1995)	T	Europe (UK, F, All.)	628	Production (7)	55 %	13 %		12 %		18 %	T +	E +	Relation exposition cumulée aux fibres-effet
Wollastonite	Huuskonen et al. (1983)	T	Finl.	46	Extraction (1)				23,9 %	22 %		T ?	E ?	Exposition à d'autres aéro-contaminants (silice) Absence d'information chez les témoins
	Hanke et al. (1984)	L	USA	108	Extraction (1)		13 %	15,7 %	9,3 %		21,3 %	T +	E -	Exposition à d'autres aéro-contaminants (silice)
	Koskinen et al. (1997)	T	Finl.	49	Extraction (1)				28,6 %			T ?	E -	Absence de témoins
Cellulose	Gaertner et al. (1992)	T	F	273	Utilisation (1)	*	ns		ns	ns			E +	Fréquence de chaque signe non présentée
	Thoren et al. (1989)	T	Suède	287	Utilisation (1)	*		36,2 % *	20,2 % *		4,9 % *	?	E -	42,8 % avec irritation de la gorge et 58,2 % avec croûtes nasales Pas de relation intensité d'exposition-effet. Exposition à d'autres nuisances que les fibres de cellulose

Note : certaines valeurs ont été recalculées à partir des valeurs de la publication originale.

L : étude longitudinale ; T : étude transversale

ns : absence de différence significative par rapport à la population de référence

* : p < 0,05

a : résultat de la comparaison statistique par rapport à la population ou aux valeurs de référence employées,

b : Relation tabagisme-effet. T + : relation tabac-effet démontrée ; T - : relation tabac-effet non retrouvée ; T ? : impossibilité de conclure avec les données présentées,

c : Relation exposition-effet. E + : relation exposition-effet démontrée ; E - : relation exposition-effet non retrouvée ; E ? : impossibilité de conclure,

d : résultat présenté pour les hommes,

e : résultat présenté pour les ouvriers de production

Tableau 4-8 Fibres de substitution à l'amiante et maladies respiratoires chroniques non spécifiques : fonction respiratoire

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Paramètres fonctionnels : % théorique (p ^a)						Interprétation - Commentaires		
						CPT	CV	VEMS	DEM 25-75	KCO	relation tabagisme/ effet		relation exposition/ effet	
Laine de verre	Hill <i>et al.</i> (1973)	T	UK	70	Production (1)		(*)	(ns)					Valeurs plus élevées chez les témoins Effectif insuffisant	
	Maggioni <i>et al.</i> (1980)	T	Ital.	147	Production (1)		91 %	95 %				E -		
	Hill <i>et al.</i> (1984)	T	UK	340	Production (1)	ns	*	*		ns	T +	E -		
	Moulin <i>et al.</i> (1987)	T	F	524	Production (2)						T +	E -		
	Kilburn et Warshaw (1991)	T	USA	175	Production (1)	114,2 %	94,8 %	91,3 %	80,7 %		T +	?		Amiante : facteur de confusion chez 78 %
	Kilburn <i>et al.</i> (1992)	T	USA	284	Utilisation (1)	109,1 %	92,8 %	90,3 %	85,5 %		?	?		Rôle des co-expositions ? (fumées de soudure, etc.)
	Hunting et Welch (1993)	T	USA	333	Utilisation (19)			ns	ns		T +	E -		Relation exposition-trouble obstructif pour l'exposition à l'amiante chez les non-fumeurs et fumeurs à moins de 30 PA

Tableau 4-8 (suite)

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Paramètres fonctionnels : % théorique (p ^a)						Interprétation - Commentaires	
						CPT	CV	VEMS	DEM 25-75	KCO	relation tabagisme/ effet		relation exposition/ effet
Laine de roche	Malmberg <i>et al.</i> (1984)	T	Finl.	21	Production (1)	ns	ns	ns	ns		?	?	Effectif insuffisant
	Skuric et Stahuljak-Beritic	L	Youg.	162	Production (3)		*	*			?	E -	Rôle d'expositions antérieures ? Informations insuffisamment détaillées
Laine de verre, de roche, de laitier	Weill <i>et al.</i> (1983)	T	USA	836	Production (7)	> 108 %	> 106 %	> 98 %	> 75 %	> 100 %	T +	E -	Probable « healthy worker effect »
	Hughes <i>et al.</i> (1993)	T	USA	1 444	Production (7)		103 % (ns)	101,1 % (ns)	78 % (ns)		T +	E -	
	Clausen <i>et al.</i> (1993)	L	DK	340	Utilisation (n)		ns	*			T + ?	E + ?	Amiante = facteur de confusion chez 67 %
	Brown <i>et al.</i> (1996)	T	Austr.	687	Production (8)	ns	*	*			?	E -	Effet uniquement chez les hommes, dans deux usines Biais de sélection ?
Céramiques	Trethowan <i>et al.</i> (1995)	T	Europe (UK, F, All.)	628	Production (7)		110,6 %	104,6 %	84,1 %		T +	E + ?	Relation exposition-effet chez les fumeurs uniquement

Tableau 4-8 (suite)

Fibre	Référence	Type d'étude	Pays	n sujets	Industrie (n usines)	Paramètres fonctionnels : % théorique (p ^a)						Interprétation - Commentaires	
						CPT	CV	VEMS	DEM 25-75	KCO	relation tabagisme/ effet		relation exposition/ effet
Wollastonite	Huuskonen <i>et al.</i> (1983)	T	Finl.	46	Extraction (1)		98,6 %	107,5 %	108 %		T ?	E ?	
	Hanke <i>et al.</i> (1984)	L	USA	108	Extraction (1)						T +	E +	Exposition à d'autres aérocontaminants Relation dose-effet pour l'altération du VEMS, du VEMS/CVF et du débit de pointe, après ajustement sur l'âge, la taille et le tabagisme
	Koskinen <i>et al.</i> (1997)	T	Finl.	49	Extraction (1)						T ?	E -	
Cellulose	Thoren <i>et al.</i> (1989)	T	Suède	287	Utilisation (1)		ns	ns			T +	E -	Exposition à la poussière < 8,2 mg/m ³ (en général < 3 mg/m ³)
	Gaertner <i>et al.</i> (1992)	T	F	273	Utilisation (1)		*	ns	ns		T +	E ?	

CPT : capacité pulmonaire totale ; CV : capacité vitale ; VEMS : volume expiratoire maximum seconde ; DEM : 25-75 débit expiratoire maximum ; KCO coefficient de diffusion pour le CO.

La signification des abréviations des paramètres fonctionnels est développée dans le glossaire à la fin du chapitre.

Note : certaines valeurs ont été recalculées à partir des valeurs de la publication originale.

ns : absence de différence significative ; * : p < 0,05

L : étude longitudinale ; T : étude transversale

a : résultat de la comparaison statistique par rapport à la population ou aux valeurs de référence employées,

b : Relation tabagisme-effet. T + : relation tabac-effet démontrée ; T - : relation tabac-effet non retrouvée ; T ? : impossibilité de conclure avec les données présentées,

c : Relation exposition-effet. E + : relation exposition-effet démontrée ; E - : relation exposition-effet non retrouvée ; E ? : impossibilité de conclure

dans une seule des usines. Il a été observé un effet du tabagisme sur l'altération des paramètres fonctionnels (CVF, VEMS, DEM25-75, KCO). Par contre, la comparaison de différents groupes d'exposition et une étude cas-témoins dans cette cohorte (comparant les 25 % des individus ayant les paramètres fonctionnels les plus altérés, aux autres individus) n'ont apporté aucun argument en faveur d'un effet de l'exposition aux fibres minérales synthétiques sur la détérioration de ces paramètres.

Laine de verre, roche ou laitier

Dans l'étude de Weill *et al.* (1983) concernant 1 028 ouvriers de sept usines de production de laine de verre, roche ou laitier, des informations sur les symptômes respiratoires ont été obtenues chez 912 sujets. Des symptômes du tractus respiratoire inférieur (toux, expectoration, sifflements, accès dyspnéiques paroxystiques, dyspnée d'effort) ont été rapportés par 38 % des sujets, des symptômes ORL (sinusiens, écoulement nasal postérieur) chez 40 %. Des signes de bronchite chronique ont été mentionnés chez 9 % des sujets, dyspnée d'effort chez 36 %, dyspnée pour des effort minimales chez 5 %, accès paroxystiques avec sifflements chez 7 %, sifflements isolés chez 20 %, et asthme depuis l'embauche chez 3 %. La plupart des symptômes étaient significativement liés au tabagisme (symptômes du tractus respiratoire inférieur, bronchite chronique, dyspnée, sifflements). Chez les fumeurs actuels, il a été retrouvé une prévalence plus importante de symptômes du tractus respiratoire inférieur et de sifflements en fonction de l'exposition antérieure à des aérocontaminants, relation non retrouvée chez les non-fumeurs et ex-fumeurs. Chez les fumeurs actuels, des différences inter-usines ont été observées pour la fréquence des différents symptômes, persistant après ajustement sur le tabagisme cumulé et l'exposition antérieure à des aérocontaminants. Il existait des fréquences plus élevées de symptômes des voies respiratoires inférieures, de sifflements et d'accès dyspnéiques paroxystiques avec sifflements chez les ouvriers de production de laines de roche-laitier que chez les ouvriers de production des autres usines. Toutefois, il n'existait aucune relation dose-réponse de ces symptômes avec les indices quantitatifs de mesure d'exposition. Les paramètres fonctionnels respiratoires évalués (CPT, CV, VEMS, DEM25-75, DLCO, KCO) étaient en règle générale élevés, avec des différences significatives en fonction des groupes de tabagisme (altérations significatives des paramètres chez les fumeurs et ex-fumeurs), avec relation dose-effet. Les paramètres spirométriques étaient diminués chez les individus symptomatiques par rapport aux non symptomatiques ($p < 0,001$), après ajustement sur l'âge, la taille, l'ethnie et le tabagisme. Il existait une tendance significative à l'altération du VEMS, du DEM25-75, du VEMS/CVF et de la DLCO en fonction des classes de profusion de petites opacités radiologiques croissantes. L'observation d'une augmentation du VEMS, du DEM25-75 et du VEMS/CVF en fonction de la durée d'emploi et de la durée d'exposition à des concentrations plus élevées que la classe minimale d'exposition suggère un

effet travailleur sain dans cette étude. Globalement, l'ensemble des données recueillies sur les symptômes respiratoires et les paramètres fonctionnels n'est pas en faveur d'un effet de l'exposition aux fibres dans la survenue d'anomalies, en particulier du fait de l'absence de relation cohérente avec les paramètres d'exposition. Cette conclusion doit cependant être tempérée du fait des faibles niveaux d'exposition rencontrés dans ces usines, et du probable effet travailleur sain.

Moulin *et al.* (1988) ont conduit une autre enquête de morbidité respiratoire à partir d'informations recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé chez 2 024 travailleurs de sexe masculin, employés depuis au moins 1 an à la date de l'étude, dans cinq établissements français de production de laine de verre (3 usines) et laine de roche (2 usines). Il existait des différences importantes dans la taille des usines, l'âge moyen et la durée d'emploi des ouvriers dans ces usines :

- Usine A : laine de verre, n = 1041, âge moyen de 41 ans et durée moyenne d'emploi de 14 ans.
- Usine B : laine de verre, n = 535, âge moyen de 40 ans et durée moyenne d'emploi de 8 ans.
- Usine C : laine de verre, n = 263, âge moyen de 35 ans et durée moyenne d'emploi de 6 ans.
- Usine D : laine de roche, n = 118, âge moyen de 32 ans et durée moyenne d'emploi de 3 ans.
- Usine E : laine de roche, n = 67, âge moyen de 32 ans et durée moyenne d'emploi de 3 ans.

Les symptômes respiratoires ont été notés à des fréquences très variables suivant les usines. La compilation des informations fournies dans la publication permet d'établir les fréquences suivantes pour l'ensemble des salariés : toux, 16,2 % ; expectoration, 7,5 % ; dyspnée, 9,9 % ; asthme apparu après l'embauche, 1,7 % ; symptômes des fosses nasales et des sinus apparus après l'embauche, 7,3 % ; symptômes pharyngo-laryngés apparus après l'embauche, 5,5 %. La toux, l'expectoration et la dyspnée étaient significativement liées à l'âge et au tabagisme dans les différentes usines. Il a été observé une association significative de la toux et de l'expectoration avec l'exposition aux fibres minérales synthétiques après ajustement sur l'âge et le tabagisme dans l'usine A (comportant l'effectif le plus important et les salariés ayant l'ancienneté moyenne la plus longue), sans relation durée d'exposition-effet. Dans cette même usine, il existait un accroissement de la fréquence des symptômes des fosses nasales et des sinus (sinusite, obstruction nasale, épistaxis) apparus depuis l'embauche, en fonction de la durée d'exposition aux fibres minérales ($p = 0,002$). Une augmentation significative (odds-ratio = 5,8, $p = 0,001$) de la fréquence des symptômes pharyngo-laryngés après l'embauche a également été notée en liaison avec l'exposition aux résines (phénol-formaldéhyde, urée-formaldéhyde) dans l'usine A, ainsi qu'une augmentation non significative (odds-ratio = 3,4, $p = 0,08$) dans les autres usines.

Les auteurs restent prudents dans l'interprétation des résultats de leur étude. Les différences inter-usines importantes observées dans la fréquence des symptômes rapportés s'expliquent peut-être par l'intervention d'enquêteurs différents. Néanmoins, les résultats présentés posent la question d'un effet de l'exposition aux fibres dans la survenue de symptômes respiratoires dans l'usine dont les salariés ont les durées d'emploi les plus longues. Les niveaux d'exposition aux fibres minérales sont en règle générale inférieurs à 0,2 f/ml dans cette usine. L'imprécision sur la date de survenue de certains des symptômes par rapport au début de l'emploi ne permet pas de relier tous ces symptômes respiratoires à l'exposition aux fibres minérales synthétiques de façon causale. La responsabilité des expositions à d'autres polluants (résines) semble associée à la survenue de symptômes ORL de façon plus reproductible.

D'autres études ont évalué les symptômes respiratoires et/ou le retentissement fonctionnel de l'exposition aux fibres minérales de substitution à l'amiante dans des secteurs industriels mettant en œuvre des laines minérales d'isolation (verre et/ou roche et/ou laitier) (Engholm & von Schmalensee 1983 ; Sixt *et al.* 1983 ; Ernst *et al.* 1987 ; Kilburn *et al.* 1992 ; Clausen *et al.* 1993). Un écueil majeur dans l'interprétation de ces études est représenté par l'exposition antérieure ou concomitante à l'amiante ou à d'autres aérocontaminants ayant un retentissement respiratoire chez une fraction importante des populations étudiées. De ce fait, si la relation des symptômes respiratoires et/ou des altérations fonctionnelles avec le tabagisme est clairement retrouvée dans ces études, le lien avec l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante n'est pas retrouvé (Ernst *et al.* 1987) ou reste difficile à interpréter (Engholm & von Schmalensee 1983 ; Kilburn *et al.* 1992 ; Clausen *et al.* 1993).

Dans l'étude de Hughes *et al.* (1993), il n'existait pas de différence significative pour la fréquence des symptômes respiratoires entre les 1 030 ouvriers de sexe masculin employés dans l'une des sept usines de production de laines minérales (laine de verre, laine de roche ou laine de laitier), et les 386 témoins : la fréquence de la bronchite chronique, de la toux, de la dyspnée et de l'asthme dans ces deux groupes étaient de 6 et 5 %, 13 et 11 %, 5 et 3 %, 5 et 3 %, respectivement. Ces symptômes étaient liés significativement au tabagisme et à l'âge. Il existait des variations de fréquence des symptômes suivant l'usine considérée, mais sans lien avec les paramètres d'exposition après ajustement sur le tabagisme et prise en compte des antécédents d'asthme avant l'embauche, sauf dans une usine de production de laine de verre. Toutefois, il paraît improbable de relier la fréquence élevée de symptômes respiratoires à l'exposition aux fibres minérales dans cet établissement, sous réserve de la validité des données métrologiques. En effet, cette usine était celle où les plus faibles niveaux d'exposition aux fibres ont été enregistrés. L'évaluation des paramètres fonctionnels respiratoires (CVF, VEMS/CVF, DEM25-75) dans les deux populations d'ouvriers de production et de témoins n'a pas non plus retrouvé de différence significative (valeurs moyennes de VEMS de 101,1 % et 103,1 % de la valeur théorique, CVF à 103 % et 104 %, VEMS/CVF à

95 % et 96 %, DEM25-75 à 78 % et 81 % chez les ouvriers de production de laines minérales et les témoins, respectivement). Il existait des différences significatives pour les valeurs des paramètres fonctionnels inter-usines (valeurs les plus élevées dans l'usine produisant les fibres de verre très fines, et les plus basses dans les deux usines produisant les fibres de verre ordinaires). Alors qu'un lien significatif de ces paramètres a été observé avec le tabagisme, un tel lien n'existait pas avec les indicateurs d'exposition aux fibres.

Brown *et al.* (1996) ont rapporté les résultats préliminaires concernant la morbidité respiratoire de 687 employés de huit sites de production de laine de verre ou laine de roche en Australie (travailleurs actuels des six usines en exploitation, et travailleurs licenciés de deux usines récemment fermées), représentant 85 % des éligibles. Des informations exploitables ont été obtenues chez 671 employés : 533 ouvriers de production de laine minérale (514 hommes, 19 femmes ; âge moyen de 38,1 ans ; 60,6 % de fumeurs et ex-fumeurs) et 138 employés de bureau non exposés (87 hommes, 51 femmes ; âge moyen de 37,8 ans ; 60,8 % de fumeurs et ex-fumeurs). Les paramètres de santé respiratoire (symptômes respiratoires recueillis par questionnaire, prick-tests aux pneumallergènes courants, spirométrie et test d'hyperréactivité bronchique à l'histamine) ont été recueillis dans ces deux groupes et comparés aux résultats de deux bilans de santé effectués dans des échantillons de la population générale australienne à la même période. Il n'existait pas de différence significative pour la prévalence de l'asthme et des symptômes respiratoires (sifflements, accès de dyspnée, toux chronique, prise d'un traitement pour asthme) entre les ouvriers de production et les employés de bureau. La prévalence de l'asthme et de l'atopie était significativement plus basse chez les ouvriers de production de fibres minérales que dans les deux échantillons de population générale australienne. Il existait un lien significatif entre la classe de tabagisme et les symptômes respiratoires chez les employés des usines (ouvriers de production et employés de bureau).

S'il n'existait aucune différence du VEMS ou de la CVF entre les ouvrières de production de fibres minérales et les employées de bureau, une altération significative du VEMS et de la CVF a été montrée dans le groupe des sujets de sexe masculin exposés en production, après ajustement sur l'âge, la taille, le tabagisme actuel et l'existence de symptômes évoquant un asthme actuel. De plus, les ouvriers ayant plus de 15 ans d'ancienneté en unité de production avaient une altération plus marquée de leurs paramètres fonctionnels que ceux employés moins de 15 ans. Toutefois, ce dernier constat disparaissait après exclusion des ouvriers provenant des deux usines dont le taux de participation était le plus faible (respectivement 76 % et 39 %). L'absence d'informations sur l'exposition des travailleurs (durée, intensité d'exposition aux fibres, autres expositions antérieures) rend difficile l'évaluation de l'effet propre de l'exposition aux fibres minérales sur la morbidité respiratoire dans cette étude.

Filaments continus de verre

Il n'existe pas de données publiées permettant l'évaluation de la morbidité par MRNM chez les sujets exposés aux fibres de filament continu de verre.

Fibres de céramique

Chez 628 ouvriers d'établissements européens de production de fibres céramiques réfractaires, Trethowan *et al.* (1995) ont étudié la prévalence de symptômes respiratoires et les paramètres fonctionnels respiratoires (CVF, VEMS, DEM25-75) en fonction de l'exposition cumulée aux fibres et du tabagisme. Ils ont rapporté des prévalences significativement croissantes de toux sèche, bronchite chronique, sifflements respiratoires et dyspnée en fonction de classes de tabagisme croissantes. Les symptômes rapportés étaient par ordre de fréquence décroissant l'obstruction nasale (55 % des sujets), l'irritation oculaire (41 %), l'irritation cutanée (36 %), des sifflements (18 %), une toux sèche (13 %), une bronchite chronique (12 %). L'analyse de la fréquence des symptômes en fonction de l'exposition cumulée aux fibres a été réalisée par régression logistique multiple afin de tenir compte du tabagisme, de l'âge et du sexe. Il a été montré que les odds-ratios augmentent significativement en fonction de l'exposition cumulée pour les sifflements, la dyspnée, l'irritation oculaire et cutanée, mais pas pour les autres symptômes.

Sur le plan fonctionnel, la CVF a été mesurée à 110,6 % de la théorique sur l'ensemble du groupe, le VEMS à 104,6 % et le DEM25-75 à 84,1 %. Il existait une tendance décroissante significative des valeurs de VEMS et DEM25-75 en fonction des classes croissantes de tabagisme, ainsi qu'avec les classes croissantes d'expositions cumulées aux fibres. Ainsi, le VEMS était de 106,5 % de la théorique chez les moins exposés et de 102,1 % chez les plus exposés, le DEM 25-75 de 89 % et de 74,4 %. La prise en compte du tabagisme, de l'âge, du sexe, de la taille, de l'exposition aux fibres céramiques et à l'amiante par régression linéaire multiple a permis de conclure à un effet délétère significatif de l'exposition aux fibres sur le VEMS chez les fumeurs actuels. Il n'existait pas de modification significative des paramètres chez les non-fumeurs. Les auteurs ont calculé que l'effet de l'exposition aux fibres sur la détérioration des paramètres fonctionnels était du même ordre de grandeur que celui de l'âge (environ 30 ml/an) chez les fumeurs et ex-fumeurs.

Dans une publication complémentaire (Burge *et al.* 1995), la même équipe a analysé le rôle respectif de l'exposition cumulée aux fibres céramiques respirables et à la poussière (fraction thoracique) par ajustement sur chacune des variables. Ceci a permis de montrer que le seul symptôme qui était lié à l'exposition actuelle aux fibres après ajustement sur l'exposition aux poussières était l'irritation cutanée. Il persistait un effet de l'exposition cumulée aux fibres respirables sur l'altération du VEMS chez les fumeurs, tandis qu'il n'était plus détecté d'effet de l'exposition aux poussières sur la CVF, le VEMS ou le

DEM25-75 dans aucune des catégories de tabagisme après ajustement sur l'exposition cumulée aux fibres respirables.

En dépit d'expositions cumulées faibles, cette étude apporte des arguments en faveur d'un effet promoteur de l'exposition aux fibres céramiques par rapport au tabac sur l'obstruction des voies aériennes chez les fumeurs et ex-fumeurs. Cette observation nécessite cependant confirmation sur un suivi longitudinal de cette cohorte.

Wollastonite

Huuskonen *et al.* (1983) ont rapporté la fréquence des symptômes respiratoires et les paramètres fonctionnels respiratoires (CV, VEMS, DEM25-75, DLCO, volume de fermeture) de 46 ouvriers employés au moins 10 ans dans une carrière de wollastonite en Finlande. Des symptômes de bronchite chronique ont été identifiés chez 11 sujets (23,9 % ; 8 fumeurs ou ex-fumeurs, 3 non-fumeurs) et une dyspnée d'effort était présente chez 10 (22 %). Il est rapporté une possible atteinte des petites voies aériennes chez 9 sujets (3 non-fumeurs, 3 ex-fumeurs, 3 fumeurs) sur 46 (20 %) dont 3 étaient porteurs d'une bronchite chronique. Toutefois, les valeurs moyennes par rapport aux valeurs théoriques (recalculées à partir de la publication originale) pour la CV, le VEMS, le DEM25-75 et la DLCO étaient, respectivement, de 98,6 %, 107,5 %, 108 % et 106,3 % chez ces ouvriers.

Au cours de la réévaluation effectuée par Koskinen *et al.* (1997) sur 49 sujets de la même cohorte d'ouvriers de la carrière de wollastonite finlandaise (40 hommes de l'étude précédente et 9 femmes), des symptômes de bronchite chronique étaient présents chez 28,6 % des sujets (30 % chez les hommes), sans lien avec la durée d'exposition aux fibres de wollastonite après ajustement sur le tabac. L'évaluation de la fonction respiratoire n'a pas montré de corrélation des paramètres fonctionnels (CVF, VEMS, DEM25, DEM50, DEM25-75, KCO) avec la durée d'exposition aux fibres de wollastonite, ni avec la latence depuis le début de l'exposition, la durée d'exposition à l'amiante ou aux fibres minérales synthétiques. Cependant, la taille très petite de cette cohorte rend difficile l'interprétation de cette étude négative (manque de puissance).

Hanke *et al.* (1984), au cours de leur étude chez 108 ouvriers d'une exploitation de wollastonite aux États-Unis et 86 témoins, ont rapporté que les symptômes respiratoires (toux, expectoration, bronchite chronique) étaient significativement liés au tabagisme mais pas à l'exposition aux poussières. L'analyse de la fonction respiratoire (CV, VEMS, VEMS/CVF, débit de pointe) a montré une diminution significative du VEMS, du rapport VEMS/CVF et du débit de pointe avec la durée d'exposition aux poussières. Le VEMS diminuait en moyenne de 49 ml/an chez les non-fumeurs et de 75 ml/an chez les fumeurs.

Le seul paramètre dont la chute était significativement associée à l'exposition cumulée aux poussières lors du suivi longitudinal de 1976 à 1982 chez les ouvriers de l'exploitation de wollastonite était le débit de pointe. Par contre, il n'était pas observé d'effet de ce type sur le VEMS, la CVF ou le rapport VEMS/CVF. La population témoin n'a pas été évaluée au cours de ce suivi longitudinal. Ces observations rendent discutable l'existence d'un authentique retentissement obstructif de l'exposition aux fibres de wollastonite dans cette étude, hypothèse que semblent défendre les auteurs.

Fibres de cellulose

Un nombre limité d'études concerne les utilisateurs de matériaux contenant des fibres de cellulose avec exposition à un aérosol comportant une proportion variable de fibres de cellulose.

Thoren *et al.* (1989) ont rapporté les résultats d'une étude transversale, effectuée dans un établissement suédois de production de papier hygiénique (287 salariés exposés, d'âge moyen 42,5 ans ; 79 témoins, d'âge moyen 41,1 ans). Les niveaux d'exposition aux poussières étaient en règle générale inférieurs à 3 mg/m³ de poussières totales. Il existait une proportion importante de fibres de cellulose dans l'aérosol, mais également des particules inorganiques (kaolinite, wollastonite, talc, autres silicates) (Sahle *et al.* 1990). Ils signalent qu'une fréquence significativement augmentée de symptômes respiratoires existait chez les ouvriers exposés aux poussières par rapport aux témoins : irritation de la gorge (42,8 % vs 3,8 %), croûtes nasales (58,2 % vs 5 %), toux avec expectoration (36,2 % vs 16,4 %), bronchite chronique (20,2 % vs 5 %), asthme (4,9 % vs 0 %). Il n'existait, par contre, pas d'effet significatif de l'exposition aux poussières sur la détérioration de la CVF ou du VEMS.

Une étude transversale analogue a été menée en France (Gaertner *et al.* 1992) chez 273 ouvriers exposés aux poussières papetières (âge moyen : 37,2 ans, durée d'exposition moyenne : 11,8 ans) et 76 témoins (âge moyen : 40,8 ans). Les niveaux d'exposition aux poussières totales étaient en règle générale inférieurs à 5 mg/m³ au moment de l'étude, mais il est fait mention de concentrations pouvant atteindre 28,8 mg/m³ dans le passé. Il existe une augmentation de fréquence de signes ORL (sécheresse nasale) avec le degré d'exposition aux poussières, cette fréquence étant de 6,6 %, 7,9 %, 10,4 % et 11,7 % chez les témoins et les groupes d'exposition faible, moyenne et forte, respectivement. La durée d'exposition est significativement associée à l'altération de la CV mais est sans influence significative sur le VEMS ou le DEM25-75. Il existe, comme c'était attendu, une augmentation de la prévalence de la bronchite chronique et une altération du VEMS et du DEM25-75 avec le tabagisme.

Il ressort de ces deux études transversales une fréquence accrue de symptômes ORL associés de façon significative à l'exposition aux poussières dont la

majorité sont probablement constituées de fibres de cellulose, mais il n'est pas démontré d'altérations fonctionnelles respiratoires en liaison avec les niveaux d'exposition rencontrés dans ces établissements. Une évaluation longitudinale permettrait de s'affranchir d'un éventuel « effet travailleur sain ».

Conclusion

L'évaluation du rôle des fibres de substitution à l'amiante dans la survenue de maladies respiratoires chroniques, non spécifiques, non malignes, s'avère extrêmement difficile pour plusieurs raisons, différentes en fonction du type d'étude considéré.

- Les études de mortalité, basées sur les données mentionnées sur les certificats de décès, sont peu adaptées à l'évaluation de ce type de maladies, essentiellement parce que d'éventuelles affections réellement causées par les fibres, mais de sévérité modérée, ne vont pas être mentionnées sur ces certificats, pouvant conduire à sous-estimer leur fréquence. Cependant, dans les principales cohortes de l'industrie de production de laine de verre, de roche ou de laitier, les SMR pour les MRNM sont dans l'ensemble supérieurs à 100 (ce qui n'est pas le cas dans l'industrie de production de filaments continus de verre), même si cet excès est non significatif. Il existe toutefois un manque de puissance statistique de ces études.

- Les études de morbidité reposent sur l'évaluation de la fréquence des différents symptômes à partir de questionnaires médicaux ou sur l'évaluation de paramètres fonctionnels respiratoires (par rapport à des valeurs prédites). Les principales limites de ce type d'étude, qui peuvent gêner l'interprétation des maladies respiratoires non spécifiques observées, sont :

- le caractère transversal de la plupart des études, qui peut avoir des conséquences importantes dans ce type d'étude : présence d'un éventuel « effet travailleur en bonne santé » qui va biaiser les résultats vers l'absence d'effet ; nécessité de vérification de la cohérence biologique de l'association exposition-symptômes, qui impose de s'assurer que la date d'apparition des symptômes est postérieure à la date de début d'exposition ; difficulté de distinguer l'effet de la durée d'exposition ou de l'exposition cumulée aux fibres de l'effet de l'âge dont on sait qu'il est associé de façon significative à une augmentation des symptômes respiratoires ; difficulté d'évaluation des relations dose cumulée-effet pour des manifestations dont certaines peuvent survenir à court terme (symptômes irritatifs ORL par exemple), avec une auto-éviction des individus les plus sensibles qui vont s'orienter vers des situations de plus faibles expositions ;

- le caractère global et non spécifique des paramètres fonctionnels respiratoires, et le caractère subjectif et non spécifique des symptômes, qui ne permettent généralement pas d'individualiser l'effet propre des fibres de substitution de l'amiante par rapport à d'autres nuisances respiratoires rencontrées en

milieu de travail ou dans l'environnement (en particulier tabagisme), notamment lorsqu'il n'existe pas de groupe témoin dans la même étude ;

– l'éventail large des valeurs considérées « normales » pour les paramètres fonctionnels respiratoires ou, plus exactement, des valeurs théoriques pour le sexe, l'âge et la taille (« prédites »), et l'absence des valeurs individuelles de départ contribuent à la difficulté de diagnostic des bronchopneumopathies chroniques obstructives débutantes.

Au total, il est impossible d'évaluer, à partir des études épidémiologiques publiées en 1997, l'existence d'un effet de l'exposition aux fibres de laine de verre, roche, laitier, ou fibres de cellulose dans la survenue de maladies respiratoires chroniques, non spécifiques, non malignes (pathologies ORL, bronchite chronique, altérations des paramètres fonctionnels respiratoires). Même si certaines études ont rapporté des fréquences élevées de symptômes ORL et/ou bronchiques, le nombre d'études informatives sur le risque lié à ces fibres (effectifs suffisants, présence de population de référence, séquence temporelle évaluée, prise en compte des facteurs de confusion) est limité, sans relation exposition-effet démontrée.

Les données publiées sur les fibres céramiques concernent une seule étude dans l'industrie de production et suggèrent un effet promoteur de l'exposition aux fibres céramiques par rapport au tabac dans la survenue d'une obstruction des voies aériennes. Il est tout à fait plausible d'observer un effet de l'exposition aux fibres différent chez les fumeurs et les non-fumeurs (en cas de synergie d'effet entre fibres et tabagisme pour le risque de survenue d'atteinte des voies aériennes, par exemple).

Une seule étude dans l'industrie extractive de la wollastonite, portant sur de faibles effectifs, a conclu à un effet significatif de l'exposition aux poussières dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires, mais il existait probablement une co-exposition à d'autres poussières.

Il n'existe pas de données publiées à ce jour permettant d'évaluer l'effet de l'exposition aux fibres de filament continu de verre, fibres de para-aramide ou fibres de polyvinylalcool dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires ou de symptômes respiratoires.

Biométrie

L'exposition aux fibres d'amiante est parfois évaluée par la mesure quantitative de la rétention de ces particules dans le poumon (chirurgie, autopsie) ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Des valeurs seuils, témoignant d'une rétention supérieure à celle observée dans la population générale, ont été établies dans divers laboratoires pour les fibres d'amiante : elles sont de l'ordre de 1 000 corps asbestosiques/g de poumon sec ou 1 corps

asbestosique/ml de liquide de lavage broncho-alvéolaire en microscopie optique (De Vuyst *et al.* 1998). En microscopie électronique, une valeur de rétention pulmonaire de fibres d'amphiboles supérieure à 10^6 fibres/g est considérée comme élevée (De Vuyst *et al.* 1998).

Plusieurs études ont appliqué ces méthodes, notamment l'analyse en microscopie électronique analytique, à l'évaluation de la charge en fibres de substitution à l'amiante.

Études publiées

L'étude de McDonald *et al.* (1990) concerne l'analyse de tissu pulmonaire de 112 cas d'autopsie chez des ouvriers de production de fibres minérales synthétiques de la cohorte américaine, comparés à 112 témoins recrutés dans les mêmes hôpitaux. Les cas sont des sujets (âge moyen de 60 ans) exposés aux laines de verre ($n = 101$), roche et laitier ($n = 11$), avec une exposition débutant en moyenne en 1948 et se terminant en moyenne en 1960, une durée moyenne d'exposition de 11 ans, et un délai moyen entre la fin de l'exposition et le décès de 12 ans. Les résultats sont les suivants :

- des fibres minérales synthétiques sont retrouvées chez 29/112 cas exposés (25 %) et chez 28/112 témoins (26 %) ;
- des concentrations supérieures à 200 000 f/g de tissu sec sont trouvées chez 17/112 cas (15,2 %) et 8/112 témoins (7,1 %) ($p < 0,1$) ;
- il existe des modifications de structure de ces fibres de substitution à l'amiante ;
- des fibres d'amiante sont identifiées dans les tissus et, notamment, des concentrations dépassant 10^6 f/g de tissu sec chez 10 sujets exposés contre 2 témoins ($p < 0,05$). Des concentrations en amosite supérieures à 10^6 f/g de tissu sec sont détectées chez 5 sujets exposés (dont 4 ont travaillé dans la même usine de production de laine de roche/laitier) et 1 témoin.

Les résultats témoignent donc d'une absence de fibres de substitution à l'amiante dans le tissu pulmonaire des sujets exposés à des laines de verre, de roche ou de laitier dans la majorité (75 %) des cas. En dehors d'éventuels biais méthodologiques liés à l'altération possible des fibres de substitution dans les fixateurs (formaldéhyde) utilisés pour la conservation des échantillons (Law *et al.* 1991), il faut remarquer que le délai moyen écoulé entre la fin de l'exposition et le prélèvement des échantillons pulmonaires (12 ans) ne permet pas de tirer de conclusion quant à la biopersistance des FSA à court ou moyen terme (inférieur à 10 ans) chez l'homme.

De plus, la faible proportion de cas exposés aux laines de roche ou de laitier (9,8 % des sujets étudiés, 11 sujets au total) repris dans cette étude n'est pas suffisante pour déceler d'éventuelles différences de biopersistance entre ces fibres et les fibres de laine de verre.

On démontre par ailleurs la réalité du facteur de confusion « amiante » dans l'interprétation des études portant sur des ouvriers de production de FMA. En effet, l'amiante est identifiée dans le parenchyme pulmonaire chez 62,5 % des ouvriers de production (contre 56,2 % des témoins), avec des niveaux de rétention élevés plus fréquents chez ces ouvriers de production. Cette observation souligne les réserves émises dans l'interprétation causale des anomalies radiologiques de certaines études (voir début de ce chapitre).

Deux autres publications (Sébastien *et al.* 1994 ; Roggli 1994) concernent des sujets exposés aux fibres céramiques. Des liquides de lavage broncho-alvéolaire ont été analysés chez 7 ouvriers volontaires sains exposés aux fibres céramiques réfractaires (expositions de 10 à 21 ans, sujets toujours exposés au moment du lavage alvéolaire) (Sébastien *et al.* 1994). Des fibres céramiques réfractaires ont été retrouvées à des concentrations allant de 63 à 764 fibres de longueur supérieure à 5 µm par ml. Roggli (1994) a étudié le tissu pulmonaire de 3 ouvriers exposés aux fibres céramiques réfractaires et retrouvé des fibres, dont certaines ont formé des corps ferrugineux (fibres recouvertes de feroprotéines endogènes). Les deux auteurs décrivent des fibres ayant subi des modifications de leur composition chimique et des altérations morphologiques : dépôt d'un manchon ferrugineux et perte d'aluminium pour Sébastien *et al.* (1994), aspect granuleux ou « mité » et perte de silicium pour Roggli (1994). Aucun des deux ne mentionne si une recherche de fibres d'amiante a été réalisée, ce qui serait particulièrement pertinent dans le cas de Roggli (1994) (1 sujet est porteur de plaques pleurales).

De façon globale, lorsqu'on consulte par ailleurs l'abondante littérature concernant les analyses minéralogiques réalisées chez les sujets exposés à l'amiante et des témoins, la présence de FSA n'est que très rarement rapportée (Gibbs & Wagner 1988).

Au cours de l'étude de Koskinen *et al.* (1997), un lavage broncho-alvéolaire a pu être effectué chez 4 ouvriers d'une carrière de wollastonite en Finlande, qui présentaient des petites opacités radiologiques avec profusion $\geq 1/0$ et/ou des plaques pleurales sur la radiographie standard (pathologie parenchymateuse infirmée par la tomодensitométrie haute résolution, plaques pleurales confirmées pour 3 sujets). De plus, deux échantillons de tissu pulmonaire ont pu être analysés (prélèvements autopsiques). Aucune fibre de wollastonite n'a été identifiée dans aucun des échantillons (deux des sujets étaient encore en activité au moment de la réalisation du lavage broncho-alvéolaire), tandis que des fibres d'amiante (crocidolite, anthophyllite ou chrysotile, à des concentrations 27 à 108 f/ml dans les liquides de lavage broncho-alvéolaires ; trémolite, anthophyllite ou crocidolite à des concentrations de $0,05 \times 10^6$ à $0,6 \times 10^6$ f/g de tissu sec dans les échantillons pulmonaires) ont été identifiées, de même que des corps asbestosiques chez certains sujets. Ces données semblent indiquer que les fibres de wollastonite ne s'accumulent pas dans le poumon humain, mais le nombre très restreint de sujets étudiés empêche toute conclusion définitive.

Conclusion

Les études publiées concernant la biométrie des fibres de substitution à l'amiante dans le poumon humain sont rares. Elles permettent toutefois de retenir les éléments suivants :

- La rétention des fibres de laines de verre, roche et laitier semble faible dans le poumon (distal) humain. Ceci peut être dû à plusieurs phénomènes éventuellement associés : une fraction importante des fibres de substitution de l'amiante de l'aérosol des sites de production peut être non respirable, ou déposée majoritairement dans l'arbre bronchique ; les niveaux d'exposition ont dans l'ensemble été plus faibles que pour les fibres d'amiante ; une plus grande solubilité (biopersistence faible) ; une influence des techniques utilisées (conservation des échantillons dans du formaldéhyde...) sur les résultats des comptages.

- Les fibres subissent des modifications chimiques et morphologiques, suggestives d'une dissolution dans le tissu pulmonaire. La formation de corps ferrugineux (pseudo-corps asbestosiques) est rapportée pour les fibres céramiques réfractaires. La formation de ces corps ferrugineux implique un séjour suffisamment prolongé dans le tissu pulmonaire (dépôt de ferroprotéines en quelques mois) et une réaction biologique avec les macrophages. Ceci implique une attention toute particulière lors de l'interprétation des résultats d'analyses de liquides de lavage broncho-alvéolaire ou de tissu pulmonaire en microscopie optique chez des sujets éventuellement exposés aux fibres céramiques, étant donné la similitude morphologique entre les corps asbestosiques et les corps ferrugineux sur fibres céramiques réfractaires.

- Il faut souligner que les résultats d'analyses minéralogiques du parenchyme pulmonaire reflètent la rétention plus ou moins importante des fibres respirables et biopersistentes dans le poumon profond. L'interprétation des données doit de ce fait intégrer les principes suivants qui ont été établis à partir des informations concernant l'amiante :

- les pathologies pleurales bénignes (plaques pleurales, fibrose pleurale diffuse) et malignes (mésothéliomes) peuvent s'accompagner de charges pulmonaires d'amiante faibles (pathologies associées à des doses cumulées faibles et/ou liées à des concentrations locales du fait d'une translocation vers la plèvre) ;

- alors que le risque de cancer bronchopulmonaire augmente avec la dose cumulée en cas d'exposition à l'amiante, ce phénomène n'est peut-être pas extrapolable à d'autres fibres, de diamètre plus important, moins biopersistentes mais se déposant dans l'arbre bronchique proximal. Quel que soit leur potentiel carcinogène, l'analyse du niveau de rétention de telles fibres dans le poumon profond ne permettra dès lors pas d'évaluer correctement la dose cumulée d'un individu donné.

- Les études biométriologiques paraissent utiles à poursuivre pour retracer les expositions à d'autres aérocontaminants solides, et principalement l'amiante.

Maladies associées à d'autres substances présentes au poste de travail

Outre l'amiante, d'autres substances que les fibres de substitution à l'amiante peuvent être présentes au poste de travail et comporter un risque de pathologie respiratoire : formaldéhyde, silice, talc, résines phénoliques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc.

La présence de nombreuses variétés et quantités de micro-organismes (moisissures) a été démontrée dans certaines entreprises de production de fibres de substitution à l'amiante. Les conditions idéales de pullulation fongique sont rassemblées : température élevée, fort taux d'humidité, présence de substrat (amidon). Dans de telles conditions, des pathologies interstitielles de type alvéolite allergique extrinsèque ont été rapportées (De Vuyst *et al.* 1992). Elles doivent donc être connues, et reconnues comme des maladies professionnelles, mais pas confondues avec des pneumoconioses dues aux fibres elles-mêmes.

De façon analogue, il a été rapporté la survenue d'un cas de syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes (RADS) après exposition accidentelle à un aérosol comportant des fibres céramiques réfractaires et un liant à base d'acide phosphorique au cours d'une opération de maintenance dans une entreprise métallurgique (Forrester 1996). Il est hautement vraisemblable que la pathologie est à rattacher à l'exposition aiguë à l'aérosol acide irritant et non aux fibres elles-mêmes.

L'exposition à des endotoxines a également été incriminée dans la survenue d'altérations de la fonction respiratoire chez des ouvriers de l'industrie de production de laines minérales. Ainsi, Milton *et al.* (1996) ont évalué des paramètres fonctionnels chez 37 ouvriers d'une usine de fabrication de laine de verre (automesure du débit de pointe, 5 mesures par jour durant au moins 6 jours de travail et 4 jours de repos ; spirométrie en début et fin de poste de travail, durant la semaine de travail et après au moins deux jours de repos). Ils ont rapporté que le délai écoulé depuis le début d'emploi dans les postes comportant les expositions les plus élevées aux endotoxines était associé aux variations les plus importantes du débit de pointe. Une exposition aux endotoxines supérieure à 4 ng/m^3 était associée à une altération des paramètres fonctionnels respiratoires. L'analyse conjointe de la relation des mêmes paramètres respiratoires avec l'exposition aux résines phénoliques et au formaldéhyde n'a pas retrouvé de telle association.

Conclusion

L'évaluation de l'effet de l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante sur le risque de survenue de pathologies respiratoires non malignes s'appuie sur des études de morbidité effectuées, d'une part, dans le secteur de production de ces fibres de substitution et, d'autre part, dans des secteurs utilisant ces fibres de substitution. Les études de mortalité sont peu adaptées à la mise en évidence de ce type de pathologie, en particulier des formes peu sévères éventuellement induites par l'exposition à ce type de fibres ; elles risquent de ce fait de ne pas mettre en évidence un effet, même si celui-ci existe. Toutes les fibres de substitution à l'amiante n'ont pas fait l'objet d'études épidémiologiques (exemple : fibres de para-aramide, fibres de polyvinylalcool), et leur effet ne peut donc pas être évalué directement chez l'homme.

Les études effectuées dans *l'industrie de production* ont pour caractéristique majeure de concerner des individus dont l'exposition cumulée aux fibres de substitution est faible ou modérée ($< 5 \text{ f/ml} \times \text{années}$) : même si aucune relation dose-effet n'est retrouvée par les auteurs aux niveaux d'exposition cumulée analysés, ces études ne permettent pas de conclure à l'absence de risque de survenue de pneumoconiose de type fibrose pulmonaire ou de maladie respiratoire non spécifique (bronchopneumopathie chronique) lié à l'exposition à ce type de fibres à des doses cumulées plus élevées, éventuellement rencontrées dans d'autres secteurs industriels (industries utilisatrices). Si l'on admet que les FSA sont susceptibles d'induire des pathologies suivant des modalités analogues à celles décrites pour l'amiante, les études publiées permettent d'évaluer le risque de survenue de pathologies pleurales bénignes, sous réserve que des temps de latence suffisants ($> 15 \text{ ans}$) et des outils diagnostiques adéquats (confirmation tomodensitométrique des anomalies) soient employés.

Les études effectuées dans des *industries utilisatrices* de fibres de substitution à l'amiante comportent l'écueil majeur de concerner des populations dont une fraction importante a été, ou est, actuellement exposée à des fibres d'amiante. De plus, il existe un probable biais de sélection dans nombre de ces études (volontariat, taux de réponse, etc). L'interprétation étiologique des excès de symptômes respiratoires et/ou des anomalies radiologiques et/ou fonctionnelles respiratoires rapportés dans ce type d'étude est alors extrêmement difficile, surtout lorsqu'il n'existe pas de population de référence.

Les études sur la biométrie des fibres de substitution à l'amiante dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou le parenchyme pulmonaire ont pour intérêt essentiel de documenter la durabilité biologique de ces fibres dans le poumon humain et de la comparer à celle d'autres types de fibres (amiante en

particulier). L'absence de mise en évidence de biopersistance dans le parenchyme pulmonaire n'exclut pas la possibilité de survenue d'affections néoplasiques bronchiques proximales ou d'affections pleurales bénignes ou malignes, qui sont peut-être la conséquence de l'accumulation locale de fibres, mal évaluée par les techniques biométriologiques mises en œuvre.

Il est important de souligner les nombreuses incertitudes concernant l'évaluation effectuée à partir des publications disponibles en 1997 pour la plupart des affections respiratoires non malignes, potentiellement liées à l'exposition aux fibres de laine de verre, roche et laitier, fibres de wollastonite ou de cellulose (co-exposition à d'autres facteurs de risque, critiques méthodologiques, absence de reproductibilité, doses cumulées évaluées) et l'absence d'information permettant d'évaluer chez l'homme l'effet de l'exposition aux filaments continus de verre, aux fibres de para-aramides ou de polyvinylalcool.

En résumé, les données publiées font retenir les conclusions suivantes.

Fibrose pulmonaire

Les études par évaluation de la radiographie standard ne mettent pas évidence de fibrose pulmonaire (pneumoconiose) associée à l'exposition aux *laines minérales artificielles (verre, roche, laitier) et aux fibres céramiques*, dans les conditions rapportées d'exposition cumulée faible.

Les études concernant le rôle de l'exposition aux fibres de *wollastonite* ont été menées dans l'industrie extractive et ne permettent pas de conclure sur le risque de survenue de fibrose pulmonaire, car il existait une co-exposition à la silice cristalline.

Il n'existe à ce jour aucune information publiée permettant d'évaluer le risque de fibrose pulmonaire (pneumoconiose radiologique) associé aux *fibres de cellulose, de polyvinylalcool, de para-aramide ou de filament continu de verre* chez l'homme.

Fibrose pleurale

Les études radiologiques publiées jusqu'en 1997 ne mettent pas en évidence de relation entre l'exposition aux *laines de verre, roche et laitier* et l'existence de lésions pleurales bénignes radiologiques.

Les études effectuées chez les ouvriers d'extraction de *wollastonite* ne permettent pas de conclure à une relation entre l'exposition aux fibres de wollastonite et l'existence de lésions pleurales bénignes.

Il existe une possibilité de relation entre l'exposition aux *fibres de céramiques réfractaires* et l'existence de plaques pleurales. La survenue de plaques pleurales, consécutives à une exposition cumulée même faible aux fibres céramiques réfractaires, est plausible, par analogie à ce qui a été observé pour l'amiante.

Il n'existe aucune information publiée permettant d'évaluer le risque de lésions pleurales bénignes associé aux *fibres de cellulose, de polyvinylalcool, de*

para-aramide ou de filament continu de verre chez l'homme.

Maladies respiratoires chroniques non spécifiques

Il est impossible d'évaluer, à partir des études épidémiologiques publiées en 1997, l'existence d'un effet de l'exposition aux *fibres de laine de verre, roche, laitier, ou fibres de cellulose* dans la survenue de maladies respiratoires chroniques, non spécifiques, non malignes (pathologies ORL, bronchite chronique, altérations des paramètres fonctionnels respiratoires). Même si certaines études ont rapporté des fréquences élevées de symptômes ORL et/ou bronchiques, le nombre d'études informatives sur le risque lié à ces fibres (effectifs suffisants, présence de populations de référence, séquence temporelle évaluée, prise en compte des facteurs de confusion) est limité, sans relation exposition-effet démontrée.

Les données publiées sur les *fibres céramiques* concernent une seule étude dans l'industrie de production et suggèrent un effet promoteur de l'exposition aux fibres céramiques par rapport au tabac dans la survenue d'une obstruction des voies aériennes.

Une seule étude dans l'industrie extractive de la *wollastonite*, portant sur de faibles effectifs, a objectivé un effet significatif de l'exposition aux poussières dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires, mais il existait probablement une co-exposition à d'autres poussières (silice).

Il n'existe pas de données publiées à ce jour permettant d'évaluer l'effet de l'exposition aux *fibres de filament continu de verre, fibres de para-aramide ou fibres de polyvinylalcool* dans la survenue d'altérations fonctionnelles respiratoires ou de symptômes respiratoires.

Addendum

Postérieurement à la rédaction de ce chapitre consacré aux maladies respiratoires non malignes, une étude* a été publiée sur l'effet de l'exposition aux fibres céramiques réfractaires sur la fonction respiratoire dans l'industrie de production aux États-Unis. Cette étude (Lockey *et al.* 1998) ne modifie pas les conclusions antérieurement portées sur ce type de fibres. Lockey *et al.* ont procédé à une évaluation longitudinale de la fonction respiratoire chez 361 ouvriers d'établissements de production de fibres céramiques réfractaires. Ils ont évalué l'évolution de la CVF et du VEMS, d'une part, en fonction des années passées dans le secteur de production jusqu'au bilan fonctionnel respiratoire initial et, d'autre part, en fonction de l'exposition cumulée (en f/ml × mois), chez des ouvriers ayant été employés entre 1987 et 1994 et ayant bénéficié d'au moins 5 explorations fonctionnelles.

*LOCKEY JE, LEVIN LS, LEMASTERS GK, MCKAY RT, RICE CH, HANSEN KR, PAPES DM, SIMPSON S, MEDVECOVIC M. Longitudinal estimates of pulmonary function in refractory ceramic fiber factory workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 **157** : 1226-1233.

Les résultats de l'étude transversale initiale, disponibles chez 552 ouvriers, mettent en évidence une diminution significative de la CVF et du VEMS chez les ouvriers de production exposés plus de 7 ans par rapport aux ouvriers n'ayant pas exercé en production, après ajustement sur l'âge et le tabagisme.

L'évaluation longitudinale, effectuée chez 361 ouvriers, n'a pas retrouvé de différence significative de diminution annuelle des paramètres CVF ou VEMS entre les différentes catégories d'exposition au moment du bilan initial (non-exposés en production, exposés moins de 7 ans, exposés plus de 7 ans).

Ces résultats suggèrent un rôle des expositions anciennes (antérieures aux années 1980) aux fibres céramiques réfractaires et/ou à d'autres nuisances dans la survenue des altérations fonctionnelles observées, et sont cohérentes avec les conclusions de l'étude de Trethowan *et al.* (1995). L'absence de diminution des paramètres CVF et VEMS avec la poursuite de l'exposition entre 1987 et 1994 est interprétée par les auteurs comme une conséquence probable de la réduction des niveaux d'exposition au cours des dix dernières années. Cependant, les données présentées suggèrent un « effet travailleur en bonne santé » : au moment du bilan transversal initial, chez les 181 sujets non réévalués au cours du suivi longitudinal, les paramètres fonctionnels (CVF, VEMS) étaient plus fréquemment altérés que chez les 361 sujets ayant bénéficié du suivi longitudinal. En outre, il convient de souligner qu'aucune donnée n'est présentée sur l'évaluation du DEM25-75, qui pourrait probablement permettre de mettre en évidence plus précocement un effet délétère de l'exposition sur la fonction respiratoire, en particulier sur les petites voies aériennes.

Glossaire*

Paramètres fonctionnels respiratoires

Capacité vitale, CV (VC) : Volume d'air mesuré entre la fin d'une expiration maximale et une inspiration complète. La mesure la plus souvent exprimée dans les tests effectués dans des populations surveillées en milieu de travail est la capacité vitale forcée (CVF), c'est-à-dire la quantité d'air rejetée lors d'une manœuvre réalisée le plus vite et le plus fort possible à partir d'une inspiration maximale. La CV et la CVF sont en général mesurées par différents types de spiromètres et les valeurs normales prédites sont calculées à partir de l'âge, du sexe et de la taille.

Volume résiduel, VR (RV) : Après une expiration maximale, volume d'air restant dans les poumons. Il ne peut être mesuré directement par la spirométrie.

Capacité résiduelle fonctionnelle, CRF (FRC) : Volume d'air restant dans les poumons après une expiration normale : $CRF = \text{volume résiduel} + \text{volume de réserve expiratoire}$. C'est le volume de repos auquel s'équilibrent les forces de rétraction élastique du poumon, d'une part, et les forces tendant à distendre la cage thoracique, d'autre part.

Capacité pulmonaire totale, CPT (TLC) : Somme des volumes d'air mobilisables et non mobilisables ($CPT = CV + VR$).

DLCO ou TLCO : Mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone reflétant la diffusion de l'oxygène à travers les structures alvéolo-capillaires.

VEMS (FEV1) : Volume expiré en une seconde au cours d'une expiration forcée. La diminution du rapport VEMS/CV ou rapport de Tiffeneau (FEV1/VC) est un indicateur d'obstruction bronchique.

Volume courant, VT (TV, tidal volume) : Volume d'air mobilisé lors d'une inspiration ou d'une expiration normale.

Volume de réserve expiratoire, VRE (ERV) : Volume d'air mobilisé lors d'une expiration maximale faisant suite à une expiration normale.

Volume de réserve inspiratoire, VRI (IRV) : Volume d'air mobilisé lors d'une inspiration maximale faisant suite à une inspiration normale.

Pour les volumes mobilisables et surtout la CRF, il existe actuellement trois méthodes de mesure :

- mesure basée sur le principe de la diffusion des gaz (principe de dilution de l'hélium en circuit fermé) ;
- méthode pléthysmographique : méthode recommandée, elle nécessite cependant un appareillage coûteux ;
- méthode radiologique : la capacité totale est mesurée sur deux radiographies, l'une de face et l'autre de profil, prises en inspiration forcée, avec une distance ampoule-plaque de 1,80 m. Cette méthode n'est pas utilisée en pratique pneumologique.

Pathologies respiratoires

Asthme : Affection caractérisée, au point de vue clinique, par de la toux et des accès de dyspnée paroxystiques, et au niveau fonctionnel respiratoire, par un déficit obstructif variable dans le temps et s'améliorant après prise de bronchodilatateurs.

BPCO (bronchopneumopathies chroniques obstructives) : Groupe d'affections caractérisées par une obstruction bronchique peu réversible sous traitement bronchodilatateur (bronchite chronique, emphysème). Un facteur étiologique très fréquent est le tabagisme.

Bronchite chronique : Présence d'une toux avec expectoration productive pendant 3 mois par an, durant au moins deux années consécutives.

Déficit obstructif : Trouble ventilatoire caractérisé par une réduction du rapport VEMS/CV et du VEMS. Ce type de trouble s'observe notamment au cours des pathologies suivantes : asthme, emphysème, bronchite chronique...

Déficit restrictif : Trouble ventilatoire caractérisé par une réduction de la CPT (et éventuellement de la CV, de la CRF, du VR). Le rapport VEMS/CV est normal. Ce type de trouble s'observe notamment au cours des pathologies de type fibrose pulmonaire, asbestose...

Emphysème : Dilatation permanente des espaces aériens distaux accompagnée de destruction des parois alvéolaires pulmonaires.

Fibrose pulmonaire : Réaction cicatricielle du parenchyme pulmonaire se caractérisant par la prolifération de collagène, une diminution de la compliance pulmonaire et une réduction des volumes pulmonaires. Au point de vue radiologique, selon la Classification internationale du BIT, les fibroses pulmonaires induites par des particules minérales (*pneumoconioses*) se traduisent essentiellement, soit par des petites

opacités rondes (p, q, r, comme dans la silicose), soit par des petites opacités irrégulières (s, t, u, comme dans l'asbestose). Il existe des grandes opacités (A,B,C) au cours de certaines de ces fibroses (silicose), résultant de la confluence des petites opacités.

Hyperréactivité bronchique : Réactivité anormale des bronches, caractérisée par l'apparition d'une obstruction après inhalation d'un agent provoquant (*non spécifique* comme l'histamine ou la méthacholine ou *spécifique* comme des allergènes professionnels).

MRNM : Maladies respiratoires non malignes.

RÉFÉRENCES

BENDER JR. Pulmonary effects of exposure to fine fibreglass : irregular opacities and small airways obstruction. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 381 (Correspondence)

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, TEPPA L, WESTERHOLM P, WINTER PD, ZOCHETTI 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. WHO-IARC, Lyon (France), 1995

BROWN K. Asbestos-related disorders. In WR Parkes (Ed) : *Occupational lung disorders*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1994, pp. 411-504

BROWN N, PEAT J, MELLIS C, WOOLCOCK A. Respiratory health of workers in the Australian glass wool and rock wool manufacturing industry. *J Occup Health Safety-Aust NZ* 1996 **12** : 319-325

BURGE PS, CALVERT IA, TRETOWAN WN, HARRINGTON JM. Are the respiratory health effects found in manufacturers of ceramic fibres due to the dust rather than the exposure to fibres ? *Occup Environ Med* 1995 **52** : 105-109

CASTELLAN RM, SANDERSON WT, PETERSEN MR. Prevalence of radiographic appearance of pneumoconiosis in an unexposed blue collar population. *Am Rev Respir Dis* 1985 **131** : 684-686

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. Historical cohort mortality study of a continuous filament fibreglass manufacturing plant. I. White men. *J Occup Environ Med* 1997 **39** : 432-441

CLAUSEN J, NETTERSTROM B, WOLFF C. Lung function in insulation workers. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 252-256

- DE VUYST P, KARJALAINEN P, DUMORTIER P, PAIRON JC, BROCHARD P, TESCHLER H, TOSSAVAINEN A, GIBBS A. Guidelines for mineral fibres analysis in biological samples. Report of the ERS working group. *Eur Respir J* 1998 11 : 1416-1426
- DICK JA, MORGAN WKC, MUIR DFC, REGER RB, SARGENT N. The significance of irregular opacities on the chest roentgenogram. *Chest* 1992 1 : 251-260
- DOLL R, PETO J. *Effects on health of exposure to asbestos*. HMSO, London, 1985
- 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
- ENGHOLM G, VON SCHMALENSEE G. Bronchitis and exposure to man-made mineral fibres in non-smoking construction workers. *Eur J Respir Dis* 1983 63 : 73-78
- ERNST P, SHAPIRO S, DALES RE, BECKLAKE MR. Determinants of respiratory symptoms in insulation workers exposed to asbestos and synthetic mineral fibres. *Br J Ind Med* 1987 44 : 90-95
- FORRESTER BG. Reactive Airways Dysfunction Syndrome : occurrence after exposure to a refractory ceramic fiber-phosphoric acid binder mixture. *South Med J* 1997 90 : 447-450
- GAERTNER M, BRUNSTEIN C, Busetto A. Fonction pulmonaire et symptômes respiratoires d'ouvriers papetiers exposés aux poussières de papier hygiénique doux (papier dit « à usage domestique »). *Arch Mal Prof* 1992 53 : 639-644
- HANKE W, SEPULVEDA MJ, WATSON A, JANKOVIC J. Respiratory morbidity in wollastonite workers. *Br J Ind Med* 1984 41 : 474-479
- HILL JW, ROSSITER CE, FODEN DW. A pilot respiratory morbidity study of workers in a MMMF plant in the United Kingdom. In: *Biological effects of MMMF*. WHO/IARC Conferences Proceedings, Copenhagen 20-22 april 1982. WHO 1984 1 : 413-426
- HILL JW, WHITEHEAD WS, CAMERON JD, HEDGECOCK GA. Glass fibres : absence of pulmonary hazard in production workers. *Br J Ind Med* 1973 30 : 174-179
- HUGHES JM, JONES RN, GLINDMEYER HW, HAMMAD YY, WEILL H. Follow up study of workers exposed to man made mineral fibres. *Br J Ind Med* 1993 50 : 658-667
- HUNTING KL, WELCH LS. Occupational exposure to dust and lung disease among sheet metal workers. *Br J Ind Med* 1993 50 : 432-442
- HUUSKONEN MS, TOSSAVAINEN A, KOSKINEN H, ZITTING A, KORHONEN O, NICKELS J, KORHONEN K, VAARANEN V. Wollastonite exposure and lung fibrosis. *Environ Res* 1983 30 : 291-304
- INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION. Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. ILO, Geneva, 1980, Occupational Health Series 22
- JÄRVHOLM B, HILLERDAL G, JÄRLIDEN AK, HANSSON A, LILJA BG, TORNLING G, WESTERHOLM P. Occurrence of pleural plaques in workers with exposure to mineral wool. *Int Arch Occup Environ Health* 1995 67 : 343-346
- KILBURN KH, POWERS D, WARSHAW RH. Pulmonary effects of exposure to fine fibre-glass : irregular opacities and small airways obstruction. *Br J Ind Med* 1992 49 : 714-720

KILBURN KH, WARSHAW RH. Difficulties of attribution of effect in workers exposed to fiberglass and asbestos. *Am J Ind Med* 1991 20 : 745-751

KONZEN J. Occupational exposure to dust and lung disease among sheet metal workers. *Occup Environ Med* 1994 51 : 141-142

KOSKINEN HO, 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

LAW BD, BUNN WB, HESTERBERG TW. Dissolution of natural mineral and man-made vitreous fibers in Karnovsky's and formalin fixatives. *Inhal Toxicol* 1991 3 : 309-321

LEMASTERS G, LOCKEY J, RICE C, MCKAY R, HANSEN J, LU J, LEVIN L, GARTSIDE P. Radiographic changes among workers manufacturing refractory ceramic fibre and products. *Ann Occup Hyg* 1994 38 (Suppl. 1) : 745-751

LOCKEY J, LEMASTERS G, RICE C, HANSEN K, LEVIN L, SHIPLEY R, SPITZ H, WIOT J. Refractory ceramic fiber exposure and pleural plaques. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 154 : 1405-1410

MAGGIONI A, MEREGALLI G, SALA C, RIVA M. Patologia respiratoria e cutanea negli addetti alla produzione di fibre di vetro (filato). *Med Lav* 1980 3 : 216-227

MALMBERG P, HEDENSTRÖM H, KOLMODIN-HEDMAN B, KRANTZ S. Pulmonary function in workers of a mineral rock fibre plant. In : *Biological effects of MMMF*. WHO/IARC Conferences Proceedings, Copenhagen 20-22 april 1982. WHO 1984 1 : 427-435

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-Aust NZ* 1996 12 : 297-312

MARSH GM, ENTERLINE PE, STONE RA, HENDERSON VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers : 1985 follow-up. *J Occup Med* 1990 32 : 594-604

MCDONALD JC, CASE BW, ENTERLINE PE, HENDERSON V, MCDONALD AD, FLOURDE M, SÉBASTIEN P. Lung dust analysis in the assessment of past exposure of man-made mineral fibre workers. *Ann Occup Hyg* 1990 34 : 427-441

MILTON DK, WYPIJ D, KRIEBEL D, WALTERS MD, HAMMOND K, EVANS JS. Endotoxin exposure-response in a fiberglass manufacturing facility. *Am J Ind Med* 1996 29 : 3-13

MOULIN JJ, PHAM QT, MUR JM, MEYER-BISCH C, CAILLARD JF, MASSIN N, WILD P, TECULESCU D, DELEPINE P, HUNZINGER E, PERREAUX JP, MULLER J. Enquête épidémiologique dans deux usines productrices de fibres minérales artificielles. *Arch Mal Prof* 1987 48 : 7-16

MOULIN JJ, WILD P, MUR JM, CAILLARD JF, MASSIN N, MEYER-BISCH C, TOAMAIN JP, HANSER P, LIET S, DU ROSCOAT MN, SEGALA A. Respiratory health assessment by questionnaire of 2024 workers involved in man-made mineral fiber production. *Int Arch Occup Environ Health* 1988 61 : 171-178

NASR ANM, DITCHEK T, SCHOLTENS PA. The prevalence of radiographic abnormalities in the chests of fiber glass workers. *J Occup Med* 1971 13 : 371-376

ONTARIO ROYAL COMMISSION. *Report of the royal commission on matters of health and safety arising from the use of asbestos in Ontario*. Ontario Ministry of the Attorney General, Toronto, Ontario, Canada, 1984

PETERSEN R, SABROE S. Irritative symptoms and exposure to mineral wool. *Am J Ind Med* 1991 **20** : 113-122

PHILIPPOU S, MORGENROTH K. Glasfaserpneumokoniose ? Licht und rasterlektronenmikroskopische Untersuchungen unter Einsatz der Energie dispersiven Röntgenmikroanalyse. *Pathologe* 1992 **13** : 20-24

ROGAN W, GLADEN B, RAGAN N, ANDERSON HA. US prevalence of occupational pleural thickening : a look at chest X-rays from the first national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 1987 **126** : 893-900

ROGLI VL. Rare pneumoconioses : metalloconioses. In MJ Saldana (Ed) : *Pathology of Pulmonary Disease*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994, pp. 411-422

ROSSITER CE. Pulmonary effects of exposure to fine fibreglass : irregular opacities and small airways obstruction. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 382-383 (correspondence)

SAHLE W, SÄLLSTEN G, THOREN K. Characterization of airborne dust in a soft paper mill. *Ann Occup Hyg* 1990 **34** : 55-75

SÉBASTIEN P, VERGNON JM, BLANCHARD O, WASTIAUX A, EMONOT A. Durability of ceramic fibres in the human lung. Preliminary results. *Ann Occup Hyg* 1994 **38** : 723-730

SHANNON HS, JAMIESON E, JULIAN JA, MUIR DCF, WALSH C. Mortality experience of Ontario glass fibres 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

SIXT R, BAKE B, ABRAHAMSSON G, THIRINGER G. Lung function of sheet metal workers exposed to fiber glass. *Scand J Work Environ Health* 1983 **9** : 9-14

SKURIC Z, STAHLJAK-BERITIC D. Occupational exposure and ventilatory function changes in rock wool workers. In : *Biological effects of MMMF*. WHO-IARC Conferences Proceedings, Copenhagen 20-22 april 1982. WHO 1984 **1** : 436-437

TAKAHASHI T, MUNAKATA M, TAKEKAWA H, HOMMA Y, KAWAKAMI Y. Pulmonary fibrosis in a carpenter with long-lasting exposure to fiberglass. *Am J Ind Med* 1996 **30** : 596-600

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

THOREN K, SÄLLSTEN G, BAKE B, DRAKE U, JÄRVHOLM B, SAHLE W. Lung function and respiratory symptoms among workers in a soft paper mill. *Int Arch Occup Environ Health* 1989 **61** : 467-471

THRIENE B, SOBOTTKA A, WILLER H, WEIDHASE J. Man-made mineral fibre boards in buildings - health risks caused by quality deficiencies. *Toxicol Lett* 1996 **88** : 299-303

TRETHOWAN WN, BURGE PS, ROSSITER CE, HARRINGTON JM, CALVERT IA. Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 1995 **52** : 97-104

VAN DE WEYER R, NOLARD N. Alvéolite allergique extrinsèque chez un ouvrier de fabrication de fibre de verre. *Rev Fr Mal Respir* 1992 (Suppl. 3) : 150

WAGNER JC, GIBBS AR. Diseases due to synthetic mineral fibers. In A Churg, FHY Green (Eds) : *Pathology of occupational lung disease*. Igaku-Shoin Ltd, New-York, 1988, pp. 327-330

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

WEILL H, HUGHES J. Review of epidemiological data on morbidity following exposure to man-made vitreous fibres. *J Occup Health Safety (Aust NZ)* 1996 **12** : 313-317

WEILL H, HUGHES JM, HAMMAD YY, GLINDMEYER HW, SHARON G, JONES RN. Respiratory health in workers exposed to man-made vitreous fibers. *Am Rev Respir Dis* 1983 **128** : 104-112

WRIGHT GW. Airborne fibrous glass particles. Chest roentgenograms of persons with prolonged exposure. *Arch Environ Health* 1968 **16** : 175-181