

9 QUANTIFICATION DES RISQUES DE CANCER DU POUMON ET DE MESOTHELIOME ASSOCIES AUX EXPOSITIONS A L'AMIANTE	193	
1. Expositions professionnelles à l'amiante et mortalité par cancer du poumon : éléments quantitatifs	193	
1.1. Vue d'ensemble des études de cohorte	193	
1.2. La relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml x année) et risque relatif de mortalité par cancer du poumon	197	
1.3. Les risques de cancer du poumon associés aux expositions conjointes au tabac et à l'amiante	202	
1.4. Le domaine de validité « établie » du modèle de croissance linéaire du risque relatif de mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée à l'amiante	204	
1.4.1. Caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées	204	
1.4.2. Prise en compte de la consommation de tabac	205	
1.4.3. Quantification des expositions	206	
1.5. Conclusions : choix d'un modèle de calcul des risques de mortalité par cancer du poumon pour les expositions professionnelles aux fibres d'amiante	206	
2. Expositions professionnelles à l'amiante et risque de mésothéliome, éléments quantitatifs	207	
2.1 Vue d'ensemble des études de cohorte	207	
2.2. La relation quantitative entre exposition à l'amiante et risque de mésothéliome	209	
2.3. La relation de proportionnalité entre l'excès de risque de cancer du poumon et le risque de mésothéliome	214	
2.4. Le domaine de validité « établie » du modèle d'excès de mortalité par mésothéliome en fonction du niveau, de l'ancienneté et de la durée des expositions	215	
2.4.1. Caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées	215	
2.4.2. Prise en compte de l'ensemble des expositions à l'amiante	216	
2.4.3. Quantification des expositions	217	
2.5. Conclusions : choix d'un modèle de calcul de l'excès de risque de mortalité par mésothéliome pour les expositions professionnelles aux fibres d'amiante	217	
3. Estimation des risques liés aux expositions à l'amiante	218	191

3.1. Méthode de calcul des risques liés aux expositions professionnelles « élevées » à l'amiante	218
3.1.1. Méthode de calcul des risques « à un moment donné »	218
3.1.2. Méthode de calcul des risques « vie entière »	219
3.1.3. Comparaison des estimations obtenues par différents groupes d'expertise	220
3.2. Estimation des risques liés aux expositions professionnelles à l'amiante au niveau 10 f/ml	221
3.3. La notion de « faibles risques » et son inaccessibilité à l'observation épidémiologique ou expérimentale directe	224
3.3.1. Contributions des approches expérimentales et épidémiologiques à la connaissance des risques liés aux expositions à l'amiante	226
3.3.2. Contributions des approches expérimentales et épidémiologiques à la connaissance des risques liés aux « faibles » expositions à l'amiante	227
3.3.3. Les limites imposées par les fluctuations statistiques et les « erreurs de mesure » à la connaissance des « faibles » risques	228
3.4. La nécessité pratique d'adopter des objectifs de limitation des expositions et les différentes approches envisageables	231
3.5. Les scénarios d'exposition envisagés	232
3.6. Estimation des risques de cancer liés aux expositions professionnelles à l'amiante au niveau 0,1 f/ml	233
3.7. Estimation des risques de cancer liés aux expositions passives à l'amiante au niveau 0,025 f/ml	236
3.8. Résumé et conclusions	237
3.8.1. Méthode d'estimation des risques de cancer du poumon et de mésothéliomes aux expositions ≤ 1 f/ml	237
3.8.2. Risques estimés aux niveaux de référence actuels de la réglementation française	240
Références bibliographiques	242

9

Quantification des risques de cancer du poumon et de mésothéliome associés aux expositions à l'amiante

1. Expositions professionnelles à l'amiante et mortalité par cancer du poumon : éléments quantitatifs

1.1. Vue d'ensemble des études de cohorte

En 1986, McDonald *et al.* notaient que depuis l'étude de Doll en 1955 et y compris celle-ci, 37 études de cohorte avaient été réalisées dans des populations d'hommes exposées professionnellement à l'amiante et 13 dans des populations de femmes. La dernière revue de synthèse de l'ensemble de ces études et de leurs mises à jour successives a été réalisée dans le cadre du rapport « Asbestos in Public and Commercial Buildings : a literature review and synthesis of current knowledge » publié en 1991 par le « Health Effect Institute - Asbestos Research » aux États-Unis et nous avons reproduit dans le tableau 1 le tableau de synthèse qui apparaît dans ce rapport (HEI-AR, 1991).

Tableau 1 : Résumé des observations faites dans le cadre des 47 études de cohorte discutées dans la littérature épidémiologique sur l'estimation des risques liés aux expositions professionnelles à l'amiante (d'après Nicholson (1986), augmenté des études publiées entre 1985 et 1990).

Etude et type de fibres	Cancer du Poumon ¹			Mésothéliome ²		
	Observés ³	Attendus	diff.	Pleural	Péritonéal	Total ⁴
Chrysotile						
Acheson <i>et al.</i> 1982	6	4.5	1.5	1	0	1
Dement <i>et al.</i> 1983 a,b	35	11.1	23.9	0	1	1
McDonald <i>et al.</i> 1983a	59	29.6	29.4	0	1	1
McDonald <i>et al.</i> 1980	230	184.0	46.0	10	0	10
Nicholson <i>et al.</i> 1979	25	11.1	13.9	1	0	1
McDonald <i>et al.</i> 1984	73	49.1	23.9	0	0	0
Piolatto <i>et al.</i> 1990	22	19.9	2.1	2	0	2
Weiss et Hughes 1977	4	4.3	-0.3	0	0	0

Etude et type de fibres	Cancer du Poumon ¹			Mésothéliome ²		
	Observés ³	Attendus	diff.	Pleural	Péritonéal	Total ⁴
Chrysotile prédominant						
McDonald <i>et al.</i> 1983b	53	50.5	2.5	10	4	14
Robinson <i>et al.</i> 1979	49	36.1	12.9	4	5	13
Robinson <i>et al.</i> 1979 (F)	14	1.7	12.3	1	1	4
Mancuso et El-Attar 1967	33	14.8	18.2	1	8	9
Peto <i>et al.</i> 1985	152	106.0	46.0	18	0	18
Thomas <i>et al.</i> 1982	22	25.8	-3.8	2	0	2
Ohlson et Hogstedt 1985	9	5.7	3.3	0	0	0
Gardner <i>et al.</i> 1986	41	42.4	-1.4	1	0	1
Amosite						
Acheson <i>et al.</i> 1984	57	29.1	27.9	4	1	5
Seidman <i>et al.</i> 1979	83	21.9	61.1	7	7	14
Crocidolite prédominante						
Acheson <i>et al.</i> 1982 (F)	13	6.6	6.4	3	2	5
Armstrong <i>et al.</i> 1988	91	34.5	56.5	32	1	33
Jones <i>et al.</i> 1980b (F)	12	6.3	5.7	13	4	17
Wignall et Fox 1982 (F)	10	3.7	6.3	9	3	12
McDonald et McDonald 1978	7	2.4	4.6	3	6	9
Anthophyllite						
Meurman <i>et al.</i> 1974	21	12.6	8.4	0	0	0
Talc (tremolite)						
Kleinfeld <i>et al.</i> 1974	13	4.5	8.5	0	1	1
Brown <i>et al.</i> 1979	9	3.3	5.7	0	0	1
Lamm <i>et al.</i> 1988	12	5	7	0	0	1
Expositions mixtes						
Aliès-Patin et Valleron 1985	12	5.5	6.5	3	1	4
Albin <i>et al.</i> 1984	12	6.6	5.4	4	0	4
Newhouse et Sullivan 1989	229	221.4	7.6	11	0	11
Newhouse et Sullivan 1989 (F)	12	21.1	-9.1	2	0	2
Clemmesen et Hjalgrim-Jensen 1981	47	27.3	19.7	3	0	3
Elmes et Simpson 1977	27	5.0	22.0	8	5	24
Finkelstein 1983	20	3.3	16.7	6	5	11
Henderson et Enterline 1979	63	23.3	39.7	?	?	5
Selikoff <i>et al.</i> 1979 (U.S.)	390	93.7	296.3	61	109	170
Selikoff <i>et al.</i> 1979 (NY-NJ)	93	13.1	79.9	11	27	38
Kleinfeld <i>et al.</i> 1967	10	1.4	8.6	1	2	3
Kolonel <i>et al.</i> 1980	35	32.5	2.5	0	0	0
Lacquet <i>et al.</i> 1980	21	22.3	-1.3	1	0	1
Newhouse <i>et al.</i> 1985	196	73.9	122.1	38	29	67
Newhouse <i>et al.</i> 1985 (F)	37	5.0	32.0	14	11	25
Raffin <i>et al.</i> 1989	161	89.8	71.2	12	1	13
Nicholson 1976	27	8.4	18.6	8	7	15
Puntoni <i>et al.</i> 1979	123	54.9	68.1	0	0	0
Rossiter et Coles 1980	84	100.3	-16.3	29	2	31
Hughes <i>et al.</i> 1987	154	115.5	38.5	4	0	4

¹ Les cancers du poumon incluent tous les cancers respiratoires dans certaines études.

² Les cas de mésothéliome se produisant hors de la cohorte ou de la période pour lesquelles les cancers du poumon sont rapportés ont été exclus.

³ Dans quelques études, il n'est pas clair que les cas de mésothéliomes aient été exclus des cas de cancers du poumon observés.

⁴ La colonne « mésothéliome total » inclue les cas de site inconnu, et peut donc excéder la somme « pleural + péritonéal »

S'il s'est avéré nécessaire de recueillir cet ensemble impressionnant d'informations épidémiologiques, c'est que l'étude de l'association entre les expositions à l'amiante et la mortalité par cancer du poumon est compliquée par différents facteurs (McDonald *et al.*, 1986) :

- il est impossible de distinguer individuellement les cas de cancer du poumon qui sont dus à l'amiante des cancers du poumon d'autres origines ;
- trois composantes de l'exposition - la dose, les types géologiques et morphologiques de fibres et le type de procédé industriel de traitement des minerais - sont intimement liées et peuvent *a priori* influencer le niveau des risques ;
- les périodes d'exposition pertinentes du point de vue des risques de cancer du poumon vont de 20 à 30 ans et les niveaux d'exposition qui ont pu prévaloir dans un passé lointain ont dû le plus souvent être estimés avec une marge d'incertitude importante ;
- le tabac est un cofacteur puissant, tout comme d'autres cancérrogènes de l'environnement de travail, mais ceux-ci ne peuvent être connus de façon parfaitement fiable et précise (ni au sein des cohortes étudiées ni dans les populations qui servent de référence) ;
- l'interprétation des observations faites sur des cohortes peut dépendre sensiblement du choix de la population choisie comme référence.

D'une façon générale, il ressort de l'examen des observations brutes recueillies dans le cadre de ces différentes études (McDonald *et al.*, 1986 ; Weill *et al.*, 1986 ; HEI-AR 1991), que les accroissements de risque de cancer du poumon les plus modérés sont observés chez les mineurs et fabricants de produits de friction ; ils sont plus élevés chez les fabricants d'amiante ciment et d'autres produits manufacturés et plus élevés encore chez les travailleurs de l'amiante textile. Ainsi, c'est lorsque les fibres sont les plus individualisées, les plus longues et les plus fines (comme dans le cas de l'amiante textile par exemple) que les risques sont les plus élevés ; à l'inverse, dans les situations où les fibres sont moins individualisées, moins longues et moins fines (comme par exemple dans l'extraction et le premier traitement des minerais), les risques de cancer du poumon sont les moins importants.

Le cumul des observations recueillies dans les 47 cohortes regroupées selon l'origine géologique principale des fibres [tableau 2] montre par ailleurs clairement qu'il n'existe aucune origine géologique de fibres qui ne soit pas associée à un accroissement statistiquement significatif et quantitativement net de la mortalité par cancer du poumon.

Deux éléments quantitatifs doivent cependant être pris en compte avant que les différences d'excès de risque de cancer du poumon observées entre les différentes cohortes puissent recevoir la moindre interprétation (Elmes, 1994 ; Hughes *et al.*, 1986) : la précision statistique des estimations de risque fournies par les différentes études et la valeur des expositions cumulées dans les différentes cohortes.

Tableau 2 : Résumé des observations recueillies dans les 47 études de cohortes prises en considération dans le rapport du HEI-AR (1991) et rassemblées selon l'origine géologique des fibres constituant l'exposition des membres de la cohorte.

Type de fibre	Nb d'études	Cancer du poumon (cp)			Mésothéliome			total méso excès cp
		Observés O (SMR)	Attendus E	Excès cp O - E	Pleural	Péritonéal	Total (a)	
Chrysotile	8	454 (1,45)	313,6	140,4	14	2	16	0,11
Principalement chrysotile	8	373 (1,32)	283,0	90,0	37	18	61	0,67
Amosite	2	140 (2,75)	51,0	89,0	11	8	19	0,21
Principalement crocidolite	5	133 (2,48)	53,5	79,5	60	16	76	0,96
Anthophyllite	1	21 (1,67)	12,6	8,4	0 (b)	0 (b)	0 (b)	0
Talc (trémolite)	3	34 (2,66)	12,8	21,2	0	1	3	0,14
Expositions mixtes	20	1753 (1,90)	924,3	828,7	216	199	407	0,49
Ensemble	47	2908 (1,76)	1650,8	1257,6	338	244	582	0,46

(a) Le nombre « total » de mésothéliomes observés peut être supérieur à la somme des nombres recensés dans les catégories « pleural » et « péritonéal » quand la localisation n'est pas précisée dans la publication source.

(b) Depuis la publication du HEI-AR de 1991, Meurman *et al.* (1994) et Karjalainen *et al.* (1994) ont publié une mise à jour de leur cohorte de mineurs d'anthophyllite comportant 3 mésothéliomes pleuraux et 1 péritonéal.

La précision statistique des études dépend à la fois de l'effectif de la cohorte, du délai écoulé depuis le début des expositions (on considère en général qu'en dessous d'une latence minimale de 10 ans aucun excès de risque ne peut être observé), du nombre d'années pendant lesquelles les décès par cancer du poumon sont enregistrés au-delà de cette période de latence minimale et du taux d'incidence des cancers du poumon dans la population considérée. Ces facteurs déterminent finalement la valeur du nombre de décès par cancer du poumon « attendus » au delà de la période de latence minimale, nombre qui mesure la précision statistique d'une étude de cohorte. Les nombres « attendus » de décès par cancer du poumon dans les différentes études de cohortes sont donnés dans le tableau 1. Il existe des différences majeures entre les 47 études de cohortes répertoriées dans ce tableau du point de vue de la précision statistique : 8 études présentent de 100 à 400 décès par cancer du poumon « attendus », 9 de 50 à 100 décès attendus, 25 de 10 à 50 décès attendus et 5 moins de 10 décès attendus. Le poids d'une étude particulière dans toute conclusion à caractère général doit donc prendre en compte cette variabilité.

Toutes les études de cohorte pour lesquelles une gradation de la durée et/ou du niveau des expositions a pu être étudiée (McDonald *et al.*, 1986) montrent que l'accroissement de risque de cancer du poumon est lié à ces deux paramètres. De façon plus précise, les études dans lesquelles on a pu quantifier individuellement l'exposition cumulée montrent que celle-ci influence directement et notablement le risque de cancer du poumon. Pour pouvoir comparer les excès de risque observés dans des contextes d'exposition variés du point

de vue des types de fibres et/ou des procédés industriels utilisés pour leur traitement, il est donc impératif de ramener ces comparaisons à des expositions cumulées à l'amiante comparables (Hughes *et al.*, 1986).

1. 2. La relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml x année) et risque relatif de mortalité par cancer du poumon

En 1986, McDonald *et al.* dénombraient 11 études de cohorte fournissant des informations d'exposition professionnelle suffisamment détaillées et fiables pour permettre une étude de la relation entre exposition cumulée à l'amiante (f/ml x année) et mortalité par cancer du poumon. Il s'agissait de cohortes de travailleurs de mines d'amiante, de manufactures d'amiante textile, de fabriques de produits de friction ou d'amiante ciment. Différents auteurs et différents groupes d'experts ont proposé de fonder leurs conclusions sur des ensembles d'études de cohorte soit plus restreints, soit plus larges. Hughes *et al.* (1986) adoptent ainsi une définition plus restrictive des cohortes à prendre en considération et fondent en 1986 leurs estimations de risque sur un ensemble de 7 cohortes. Ils excluent par exemple les études qui présentent une relation exposition cumulée x risque relatif s'écartant significativement de la linéarité parce qu'un risque relatif particulièrement élevé est observé de façon difficile à interpréter dans une catégorie d'exposition basse. Nicholson, dans une revue plus récente (1991), retient *a priori* 9 études qui fournissent des informations qu'il considère comme fiables sur les expositions cumulées mais en exclut deux pour quantifier la relation exposition cumulée x risque : l'une qui fournit des estimations beaucoup plus imprécises que les autres parce que les expositions y sont beaucoup plus basses que dans les autres études, l'autre parce que la proportion de fumeurs dans la population étudiée étant particulièrement faible, les nombres observés de décès par cancer du poumon y sont significativement inférieurs aux nombres attendus.

D'une façon générale selon les différents auteurs, pour l'ensemble des cohortes examinées, la relation observée entre l'exposition cumulée (exprimée en f/ml x année) et le risque relatif de mortalité par cancer du poumon est remarquablement proche d'une relation linéaire sans seuil (droite dont l'ordonnée à l'origine correspond au risque relatif 1) et nous avons reproduit dans la figure 1 l'une des nombreuses illustrations de cette observation (Omenn *et al.*, 1986).

Cette observation permet d'écrire le risque relatif de décès par cancer du poumon (RR_p = nombre de cas observés / nombre de cas attendus) dans ces cohortes professionnelles sous la forme :

$$RR_p = \text{Cas observés} / \text{Cas attendus} = 1 + (K_p) \times (EC)$$

où :

- $EC = \sum f \times d$ est l'exposition cumulée exprimée « f/ml x année » c'est à dire la somme des produits des niveaux d'exposition « f » (en f/ml) rencontrés au cours de l'histoire professionnelle par les durées « d » (en année) pendant lesquelles ces niveaux ont prévalu.

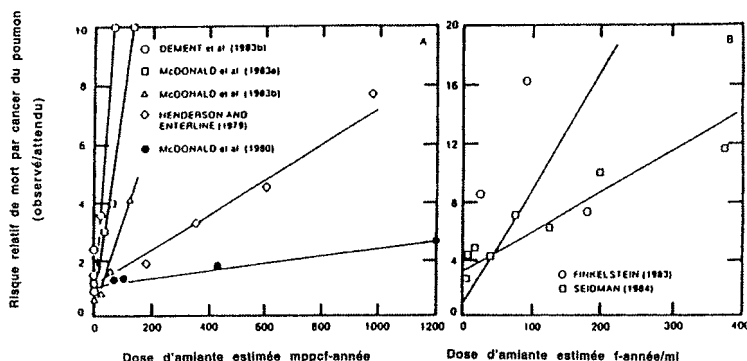


Figure 1 : Relation entre l'exposition cumulée à l'amiante et le risque de mortalité par cancer du poumon dans 7 études de cohortes professionnelles (D'après Omenn et al. (1986)).

- K_p est la pente qui donne la variation du risque relatif de mortalité par cancer du poumon par unité supplémentaire d'exposition cumulée (1 f/ml x année).

De façon équivalente, l'excès de décès par cancer du poumon attribuable à une exposition à l'amiante dans ces cohortes professionnelles peut être écrit sous la forme :

Excès de cas attribuable = Cas observés - Cas attendus = $(K_p) \times (EC) \times (\text{Cas attendus})$

D'après les observations épidémiologiques faites dans les cohortes exposées professionnellement, le nombre de décès par cancer du poumon attribuable à l'exposition à l'amiante est donc proportionnel à trois facteurs (Weill et al., 1986) :

1. le nombre de décès par cancer du poumon attendu dans la cohorte. Celui-ci dépend à la fois du nombre de personnes années « à risque » et des taux de mortalité par cancer du poumon dans la population de référence. Le nombre de décès par cancer du poumon attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante est ainsi plus important chez les hommes que chez les femmes, plus élevé dans les populations comportant plus de fumeurs,
2. l'exposition cumulée reçue depuis le début de l'exposition, chaque f/ml x année supplémentaire apportant le même accroissement de risque relatif depuis la valeur « zéro » f/ml x année,
3. un coefficient de proportionnalité K_p dont la valeur peut *a priori* dépendre de la population étudiée et des caractéristiques de l'exposition dont ne rend pas compte l'exposition cumulée.

Nous préciserons plus loin les limites du domaine dans lequel la validité de ce modèle peut être considérée comme établie, limites tracées par les caractéristiques des cohortes auxquelles il s'ajuste. A cette étape nous nous bornerons à

remarquer que ce modèle, puisqu'il s'ajuste de façon tout à fait satisfaisante aux observations recueillies dans les cohortes sur lesquelles il est fondé, permet d'ajuster les comparaisons entre celles-ci sur d'éventuelles différences d'exposition cumulée et de taux de mortalité dans les populations de référence en comparant simplement les coefficients K_p .

Nicholson (1986) est le seul auteur qui ait réalisé une analyse comparative systématique des valeurs de K_p observées dans les études de cohorte et nous avons reproduit dans la figure 2 le schéma dans lequel il a résumé ses analyses. Le tableau 3 donne par ailleurs certaines des informations numériques représentées par cette figure et qu'on peut trouver dans diverses publications, notamment, sous leur forme la plus complète dans le rapport HEI-AR de 1991 (HEI-AR, 1991).

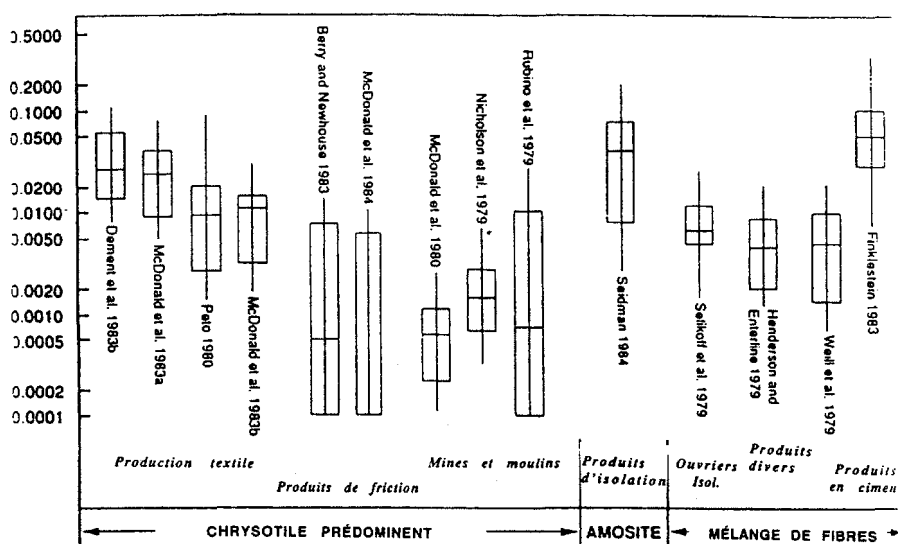


Figure 2 : Représentation graphique des pentes (K_p) des droites exposition cumulée (en f/ml) x risque relatif de mortalité par cancer du poumon ajustées aux observations de 14 cohortes exposées professionnellement à l'amiante (d'après Nicholson (1986)).

Les pentes K_p prennent des valeurs différentes selon les études. La pente la plus faible est observée par McDonald *et al.* (1984) dans une population fabriquant des produits de friction à partir de chrysotile ($K_p = + 0,01 \%$) et la plus forte par Finkelstein (1983) chez des travailleurs de l'amiante ciment exposés à des fibres mixtes ($K_p = + 6,7 \%$). Le rapport de ces deux valeurs est considérable puisqu'il s'élève à 670. Les valeurs les plus extrêmes ont d'ailleurs fait l'objet de nombreux débats dans la littérature épidémiologique. Nombre

Tableau 3 : Accroissement du risque relatif de mortalité par cancer du poumon (Kp exprimé en %) pour une unité supplémentaire d'exposition cumulée aux fibres d'amiante (1 f/ml x année) dans les 14 cohortes exposées professionnellement revues par Nicholson (1986) ; cf figure 2.

Fibres	Secteurs	Études	Kp (%)
Chrysotile principalement	Textile	Dement <i>et al.</i> (1983b)	+ 2,8
		McDonald <i>et al.</i> (1983a)	+ 2,5
		McDonald <i>et al.</i> (1983b)	+ 1,4
		Peto (1980a)	+ 1,1
	Mines et moulins	Nicholson <i>et al.</i> (1979)	+ 0,17
		Rubino <i>et al.</i> (1979)	+ 0,075
		McDonald <i>et al.</i> (1980)	+ 0,06
	Produits de friction	Berry <i>et al.</i> (1983)	+ 0,058
		McDonald <i>et al.</i> (1984)	+ 0,01
Amosite	Isolation	Seidman (1984)	+ 4,3
Expositions mixtes	Amiante ciment	Finkelstein (1983)	+ 6,7 + 0,53
		Weill <i>et al.</i> (1979)	
	Produits mixtes	Henderson <i>et al.</i> (1979)	+ 0,49
	Isolation	Selikoff <i>et al.</i> (1979)	+ 0,75

d'auteurs (HEI-AR 1991) s'accordent pour considérer que la valeur très élevée observée par Finkelstein ($K_p = + 6,7 \%$) résulte selon toute vraisemblance d'erreurs systématiques d'évaluation des expositions. Hughes (1994) considère par ailleurs que la valeur observée par Dement *et al.* (1983b) dans l'usine d'amiante textile de Caroline du Sud (+ 2,8 %) est « anormalement » élevée et Nicholson (1991) que la valeur observée par McDonald *et al.* (1984) dans la fabrique de produits de frictions à base de chrysotile au Québec (+ 0,01 %) est « anormalement » basse.

Il n'y a évidemment aucune raison de donner un poids particulier aux valeurs les plus extrêmes et c'est la lecture de l'ensemble des observations résumées dans les tableaux 2 et 3 qui permet de faire les commentaires suivants :

1. les 14 pentes observées sont toutes positives,
2. les valeurs les plus élevées sont observées dans les 4 études de travailleurs de l'amiante textile de type chrysotile (valeur médiane : + 2,0 %) et dans l'unique cohorte de sujets exposés à l'amosite (+ 4,3 %),
3. les valeurs les plus basses sont observées dans les 5 études de travailleurs de mines, moulins et fabriques de produits de friction à base de chrysotile (valeur médiane : + 0,06 %),
4. des valeurs intermédiaires (valeur médiane : + 0,5 %) sont observées dans les cohortes de fabricants d'amiante ciment ou de produits divers et d'isolateurs présentant des expositions mixtes à l'amiante (à la fois aux amphiboles et au chrysotile).

Le type de traitement industriel des minerais et fibres d'amiante, bien plus que leur origine géologique (chrysotile ou amphiboles), semble ainsi jouer un rôle

déterminant dans le niveau de leur cancérogénicité pulmonaire chez l'homme. Il n'est cependant pas possible d'interpréter les différences entre études sans prendre en compte les imprécisions des estimations qu'elles fournissent.

Les nombres de cancers du poumon observés dans les différentes études de cohorte sont sujets à des fluctuations aléatoires qui sont la première source d'imprécision des estimations de K_p . D'une façon générale, l'imprécision « statistique » des différentes estimations correspond à un facteur multiplicatif de l'ordre de 2. A titre d'exemple, l'estimation $K_p = + 1,4 \%$ donnée par McDonald *et al.* (1983b) pour une cohorte de travailleurs de l'amiante textile exposée au chrysotile correspond approximativement à un intervalle de confiance de 0,7 % à 2,8 %. Dans quelques études, le facteur d'imprécision statistique est notablement plus important. C'est le cas pour les études de petite taille (Rubino *et al.*, 1979 : imprécision d'un facteur 10 environ) et pour celles dans lesquelles les valeurs observées sont particulièrement basses (Berry *et al.*, 1983 : imprécision d'un facteur 10 environ ; McDonald *et al.*, 1984 : imprécision d'un facteur 50 environ).

La seconde source d'imprécision des estimations de K_p est l'existence d'incertitudes relatives aux expositions. Le facteur multiplicatif d'imprécision supplémentaire liée à ces incertitudes a lui aussi un ordre de grandeur égal à 2. Dans le cas de la cohorte des travailleurs de l'amiante textile de McDonald *et al.* (1983b) prise plus haut comme exemple, l'intervalle d'incertitude globale de l'estimation de K_p (+ 1,4 %) est finalement de + 0,3 % à + 5,7 % soit, approximativement, un facteur 20 entre la borne inférieure et la borne supérieure de cet intervalle.

L'importance des incertitudes des différentes estimations de K_p invite donc à la plus grande prudence dans l'interprétation des différences entre études. Ainsi, Hughes *et al.* (1986) recommandent de choisir un modèle indépendant de l'origine géologique des fibres (chrysotile ou fibres mixtes) et McDonald (1985) considère qu'on peut probablement appliquer le même modèle à toutes les circonstances d'exposition professionnelle.

C'est cette position qui a été adoptée par les 6 groupes d'expertise constitués sous l'égide de pouvoirs publics pour évaluer les risques de cancer liés aux expositions à l'amiante (HEI-AR 1991) et le tableau 4 rapporte les valeurs du coefficient K_p adoptées par ces différents groupes.

Quatre de ces groupes d'expertise ont adopté comme estimateur ou comme valeur moyenne géométrique d'un intervalle d'incertitude la valeur $K_p = + 1,0 \%$: trois aux États-Unis (l'« Environmental Protection Agency » en 1986, le « National Research Council » en 1984 et le « Health Effect Institute - Asbestos Research » en 1991) et un en Grande-Bretagne (la « Health Safety Commission » en 1985). Un groupe d'expertise a proposé une valeur moyenne géométrique plus basse (+ 0,29 %) au sein d'un intervalle

Tableau 4 : Accroissement du risque relatif de mortalité par cancer du poumon (Kp exprimé en %) pour une unité supplémentaire d'exposition cumulée aux fibres d'amiante (f/ml x année) : valeurs adoptées par les différents groupes d'expertise cités dans le rapport de 1991 du HEI-AR et par ce groupe lui-même.

Groupe d'expertise	Nb d'études prises en compte	Valeurs de Kp adoptées (%)
Consumer Product Safety Commission (U.S.A., 1983)	11/16	+ 0,3 à + 3,0
National Research Council (U.S.A., 1984)	9/16	+ 2,0
Ontario Royal Commission (Canada, 1984)	7/16	+ 0,02 à + 4,2
Health and Safety Commission (U.K., Doll et Peto, 1985)	2/16	+ 1,0
Environmental Protection Agency (U.S.A., Nicholson 1986)	14/16	+ 1,0
Health Effects Institute - Asbestos Research (U.S.A., 1991)	16/16	+ 1,0

d'incertitude d'une amplitude considérable (+ 0,02 % à + 4,2 %) : l'« Ontario Royal Commission » au Canada. Enfin, un groupe a adopté une valeur plus élevée (+ 2,0 %) la « Consumer Product Safety Commission » des États-Unis.

Compte tenu de l'ensemble des observations qui précèdent, il paraît raisonnable d'adopter une valeur unique du coefficient de risque Kp, égale à + 1,0 % quel que soit l'origine géologique des fibres.

1.3. Les risques de cancer du poumon associés aux expositions conjointes au tabac et à l'amiante

L'exposition professionnelle aux fibres d'amiante et la consommation de tabac peuvent combiner leurs effets sur le risque de cancer du poumon de différentes façons (Saracci, 1977).

Ou bien chacun de ces deux facteurs agit indépendamment de l'autre et ajoute un accroissement qui lui est propre au taux d'incidence du cancer du poumon dans la population considérée. Dans ce cas, le taux d'incidence du cancer du poumon chez les sujets exposés à la fois à l'amiante et à la consommation de tabac (Iat) s'écrit comme la somme de trois termes :

$$I_{at} = I_0 + I_0 \times (RRa - 1) + I_0 \times (RRt - 1)$$

où :

- I_0 est le taux d'incidence du cancer du poumon chez les sujets non exposés à l'amiante et non fumeurs,
- RRa est le risque relatif lié à l'exposition à l'amiante seulement,
- RRt est le risque relatif lié à l'exposition à la consommation de tabac seulement,

et on parle d'action conjointe « additive ». Dans cette situation, le nombre de cas supplémentaires attribuables à l'un des deux facteurs au sein d'une population est indépendant de la prévalence de l'exposition à l'autre facteur dans cette population.

Ou bien ces deux cancérogènes pulmonaires agissent en synergie simple et chacun d'eux multiplie par un facteur qui lui est propre (le risque relatif) le taux d'incidence du cancer du poumon dans la population considérée. Dans ce cas, le taux d'incidence du cancer du poumon chez les sujets exposés à la fois à l'amiante et à la consommation de tabac s'écrit (avec les notations précédentes) comme le produit de trois termes :

$$I_{at} = I_0 \times (RRa) \times (RRt),$$

et on parle d'action conjointe « multiplicative ». Dans cette situation, le nombre de cas supplémentaires attribuable à l'un des deux facteurs au sein d'une population est d'autant plus important que la prévalence de l'exposition à l'autre facteur dans cette population est elle-même importante.

Ou bien les risques associés aux expositions conjointes à l'amiante et à la consommation de tabac présentent une configuration différente des deux précédentes et diverses formes d'action conjointe peuvent alors se présenter, par exemple une synergie complète lorsqu'un facteur ne peut avoir d'effet qu'en présence de l'autre.

La première revue d'ensemble sur les risques associés aux expositions conjointes à l'amiante et à la consommation de tabac a été publiée par Saracci en 1977. Celui-ci recensait 5 études de cohorte et une étude cas-témoins présentant des informations quantitatives sur les expositions professionnelles à l'amiante et sur la consommation de tabac. Il concluait de l'analyse de l'ensemble de ces études que le modèle additif était le moins plausible et le modèle multiplicatif le plus plausible bien que d'autres formes d'action conjointe ne puissent être formellement exclues.

De nouvelles revues de synthèse ont été publiées depuis le premier travail de Saracci. En 1985, Berry *et al.* passaient en revue les 6 études de cohortes apportant des informations sur l'effet conjoint de l'exposition à l'amiante et à la consommation de tabac et concluaient à nouveau que le modèle additif ne rendait pas compte des observations et que le modèle multiplicatif ne pouvait être rejeté. Commentant ces résultats, McDonald *et al.* (1986) notaient que le risque relatif de cancer du poumon lié à l'exposition professionnelle à l'amiante était plutôt plus élevé chez les non-fumeurs de ces 6 cohortes ($RRa = 17 \text{ cas observés} / 6 \text{ cas attendus} = 3,0$) que chez les fumeurs ($RRa = 131 \text{ cas observés} / 69 \text{ cas attendus} = 1,8$). Ils remarquaient cependant aussi que ces valeurs résultaient de calculs indirects nécessités par l'absence de connaissance de la consommation de tabac individuelle des membres des cohortes professionnelles et que la précision des observations faites chez les non fumeurs était largement inférieure à celles faites chez les fumeurs, pour conclure avec Berry à l'inadéquation du modèle additif et à l'admissibilité du modèle d'action conjointe multiplicative.

La revue la plus récente publiée sur l'action conjointe des expositions à l'amiante et à la consommation de tabac sur le risque de cancer du poumon a été réalisée par Vainio *et al.* en 1994. Ces auteurs ont recensé 10 études de

cohorte et 6 études cas-témoins permettant d'estimer les risques relatifs associés aux expositions à l'amiante, à la consommation de tabac et à la conjonction ces deux facteurs. Ils observent que si divers types d'effets conjoints ont été observés dans ces 16 études, les résultats considérés dans leur ensemble indiquent qu'une action conjointe de type multiplicatif est un modèle satisfaisant dans les populations présentant des expositions professionnelles élevées à l'amiante.

Du point de vue de l'estimation des risques de cancer du poumon liés aux expositions à l'amiante nous adopterons donc ici un modèle multiplicatif. C'est également le choix que recommandent divers auteurs (Hughes *et al.*, 1986 ; Nicholson, 1991 ; McDonald *et al.*, 1986) et les 6 groupes d'expertise évoqués au paragraphe précédent.

1.4. Le domaine de validité « établie » du modèle de croissance linéaire du risque relatif de mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée à l'amiante

La validité du modèle d'accroissement linéaire du risque relatif de mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée à l'amiante a été établie pour un ensemble de cohortes et moyennant un certain nombre de limitations méthodologiques.

1.4.1. Caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées :

- Si des expositions cumulées très faibles ont pu être explorées dans ces cohortes et le modèle linéaire sans seuil ajusté de façon satisfaisante, c'est principalement parce que la gamme des durées d'exposition explorée était très large (de quelques mois à plusieurs décennies).

- Comme le rappelle, par exemple, Le Gales (1984), les niveaux d'exposition rencontrés dans ces cohortes varient de quelques f/ml à quelques dizaines de f/ml avec des valeurs extrêmes allant de 1 f/ml (Peto, 1980a) à plus de 250 f/ml (McDonald *et al.*, 1979).

- L'effet propre du niveau des expositions, à exposition cumulée comparable, n'a donc pas pu être étudié en deçà de 1 f/ml. Par ailleurs la dépendance linéaire sans seuil du risque relatif de mortalité par cancer du poumon par rapport à l'exposition cumulée ne démontre pas en elle-même l'existence d'un effet linéaire sans seuil du niveau des expositions.

- Dans les populations étudiées, les expositions sont permanentes (toutes les heures de la journée, tous les jours de la semaine et pendant toutes les semaines de travail de l'année). Aucune information directe n'est donc apportée par ces études sur les risques associés aux expositions présentant une distribution temporelle irrégulière (expositions discontinues ou sporadiques). Ces études ne permettent donc pas de savoir si de telles expositions sont associées à des niveaux de risque de cancer du poumon plus élevés ou, au contraire, moins élevés que des expositions cumulées comparables délivrées de façon continue.

- S'agissant de populations exposées professionnellement, c'est, dans la très grande majorité des cas, autour de l'âge de 20 ans que les expositions ont commencé ; on ne dispose donc que de très peu d'informations pour savoir si les risques relatifs de cancer du poumon varient quand les expositions commencent à des âges plus élevés et d'aucune information relatives aux risques concernant les enfants ou les adolescents dans ces cohortes.

- Les populations étudiées ayant été très souvent exposées à l'amiante tout au long de leur vie professionnelle et la latence d'expression du risque de cancer du poumon étant en moyenne de 20 à 30 ans, on ne dispose pratiquement pas de données permettant de savoir si l'accroissement de risque relatif lié à une exposition à l'amiante est bien acquis jusqu'à la fin de la vie ou, au contraire, régresse un certain temps après la fin de l'exposition (Sanden *et al.*, 1992).

1.4.2. Prise en compte de la consommation de tabac

La prise en compte directe de la consommation individuelle de tabac, le plus souvent nécessairement rétrospective, a généralement été impossible dans ces études de cohorte. On a donc dû se limiter à une prise en compte indirecte en comparant le nombre de décès par cancer du poumon dans chaque cohorte au nombre de décès attendus dans la population générale prise comme référence. Les inconvénients de cette approche sont limités par les résultats des enquêtes cas-témoins et de cohorte qui montrent que les expositions au tabac et à l'amiante ont un effet combiné sur le risque relatif de mortalité par cancer du poumon proche du modèle multiplicatif (cf. § 1.3 ci-dessus). La validité des coefficients de risque fournis par les études de cohorte dépend alors seulement, mais beaucoup, du choix judicieux d'une population de référence. C'est non seulement la cohorte étudiée dans son ensemble qui doit avoir une consommation de tabac comparable à celle de la population de référence mais encore chacun des sous-groupes étudiés séparément au sein de cette cohorte, par exemple ceux qui sont définis sur la base des expositions cumulées ou de la latence. D'une façon générale, il est impossible de savoir si le mode indirect de prise en compte de la consommation de tabac a conduit à une sous-estimation ou à une surestimation des risques. Toutes les situations peuvent en effet se présenter *a priori* : populations professionnelles ayant une consommation supérieure à celle de la population générale compte tenu, par exemple, de particularités socio-économiques, ou, au contraire, populations ayant une consommation inférieure à celle de la population générale (par exemple pour des raisons de sécurité de l'exercice de leur profession). Berry (1994) remarque ainsi que les études de cohortes qui présentent des nombres observés de décès par cancer du poumon significativement inférieurs aux nombres attendus révèlent selon toute vraisemblance l'existence de populations consommant moins de tabac que la population prise comme référence. C'est pour tenir compte de cette source d'erreur éventuelle que les 6 groupes d'expertise évoqués plus haut (§1.3, tableau 4) ont établi leurs choix de coefficient de risque

en réanalysant, si nécessaire, les données originales des cohortes étudiées en choisissant la population de référence qui leur est apparue la plus pertinente.

1.4.3. Quantification des expositions

Comme on l'a déjà signalé plus haut, la quantification du niveau des expositions rencontrées tout au long de l'histoire professionnelle des membres de chaque cohorte a été nécessairement rétrospective. Ceci pose le problème de la représentativité spatiale et temporelle des mesures environnementales réalisées et, par conséquent, de leur pertinence en tant que mesure de l'exposition cumulée des individus. Ceci pose également le problème de la réexpression, au moyen de facteurs de conversion, de mesures réalisées par diverses méthodes en « équivalent f/ml » qui auraient été mesurés grâce à la méthode de référence. L'existence d'incertitudes et d'erreurs sur la détermination des expositions conduisent à des erreurs d'estimation des pentes des relations exposition cumulée x risque relatif (K_p) :

- c'est d'abord le cas quand l'exposition d'un groupe est surestimée/sous-estimée lorsqu'on utilise des mesures de contrôle réalisées en suréchantillonnant/sous-échantillonnant les lieux ou les moments d'exposition maximale ; la sous-estimation de l'exposition d'une cohorte conduit à surestimer le coefficient K_p et la surestimation de l'exposition de la cohorte à sous-estimer ce coefficient,
- c'est ensuite le cas des imprécisions liées à l'usage de facteurs de conversion ; on a vu plus haut que les corrélations entre mesures appariées réalisées par deux méthodes étaient souvent modérées ou faibles (0,4 à 0,6) et ceci conduit à amortir les relations exposition cumulée x risque.

Compte tenu de l'ensemble de ces considérations, il n'est malheureusement pas possible d'assortir le choix d'un coefficient de risque ($K_p = + 0,01$) d'une marge d'incertitude. Si les fluctuations aléatoires des nombres observés de cancer sont importantes et quantifiables, elles ne constituent qu'une partie seulement de l'ensemble des incertitudes et aucune quantification solide des autres sources d'incertitude (niveau réel des expositions cumulées, pertinence du choix des populations de références, nature exacte des mélanges de fibres en cause dans les populations étudiées et dans celles chez lesquelles on veut estimer des risques) n'est en fait disponible.

1.5. Conclusions : choix d'un modèle de calcul des risques de mortalité par cancer du poumon pour les expositions professionnelles aux fibres d'amiante

Les observations épidémiologiques recueillies sur 47 cohortes exposées professionnellement à l'amiante établissent clairement que les expositions professionnelles à toutes les variétés de fibres d'amiante sont associées causalement à un accroissement du risque de cancer du poumon. Cet accroissement est d'autant plus marqué que les expositions cumulées sont importantes (exposition à des niveaux élevés et/ou pendant de longues périodes de temps).

Le modèle qui apparaît le plus approprié pour quantifier l'excès de mortalité par cancer du poumon attribuable aux expositions professionnelles à l'amiante dans les populations soumises à des expositions professionnelles continues aux fibres d'amiante (40 h par semaine et 48 semaines par an, soit 1920 h par an) résulte des analyses quantitatives détaillées réalisées sur une quinzaine de cohortes exposées professionnellement à l'amiante et disposant d'une qualité de quantification des expositions cumulées considérée comme satisfaisante, c'est un modèle :

- linéaire en fonction de l'exposition cumulée et sans seuil par rapport à celle-ci,
- identique pour des fibres de différentes provenances géologiques,
- multiplicatif par rapport à la mortalité par cancer du poumon dans la population considérée,
- impliquant que l'accroissement de risque acquis par un individu l'est jusqu'à la fin de sa vie,
- présentant un coefficient d'accroissement du risque relatif de mortalité par cancer du poumon pour une exposition à 1 f/ml x année supplémentaire égal à + 1,0 %.

Ce modèle décrit de façon satisfaisante les risques de décès par cancer du poumon observés dans la quinzaine de cohortes exposées professionnellement à l'amiante où les expositions cumulées ont pu être quantifiée de façon satisfaisante. Les niveaux d'exposition rencontrés dans ces cohortes vont de 1 f/ml à plus de 200 f/ml et les expositions cumulées de 0 à 400 f/ml x année.

2. Expositions professionnelles à l'amiante et risque de mésothéliome, éléments quantitatifs

2.1 Vue d'ensemble des études de cohorte

Sur le plan épidémiologique, l'étude des risques de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante présente des particularités différentes de celles des risques de cancer du poumon.

- L'ordre de grandeur du taux d'incidence du mésothéliome est extrêmement faible dans la population générale : 1 à 2 cas par million et par an, tant chez les hommes que chez les femmes. En France, le nombre de décès par cancer de la plèvre enregistrés par l'INSERM à partir du traitement des certificats médicaux de décès s'élevait à 874 cas en 1990 (INSERM, 1993). On peut ainsi estimer pour cette année, (à partir des données recueillies par les 7 registres départementaux du cancer, (Ménégoz *et al.*, 1996) à 529 le nombre de nouveaux cas de mésothéliomes pleuraux correspondant alors que 21 617 décès par cancer du poumon étaient enregistrés la même année. Le mésothéliome pleural est donc une quarantaine de fois plus rare que le cancer du poumon dans la population générale et la précision statistique des informations disponibles sur cette maladie est largement inférieure à celle des informations dont on dispose pour le cancer du poumon.

- En contrepartie, le caractère rarissime du mésothéliome en population générale explique que tout cas observé (même isolé) dans une population exposée à l'amiante (même à faible niveau), légitime la suspicion de l'existence d'un risque particulier dans cette population alors qu'il n'en va évidemment pas de même pour un cas de cancer du poumon,

- Ces deux remarques expliquent qu'aucun nombre « attendu » de mésothéliome ne soit calculé dans les cohortes professionnelles [tableaux 1 et 2] : le taux d'incidence de référence a été établi de façon beaucoup trop indirecte et incertaine pour que des valeurs numériques fiables soient calculées (cf Chap.8) et les ordres de grandeur des nombres attendus sont de toute façon si bas que la présence d'un à deux cas observés seulement constitue un excès vraisemblablement « statistiquement significatif » pour la quasi-totalité des cohortes (puisque environ un à deux cas seulement sont attendus pour chaque million de personnes-années à risque).

- La période de latence d'apparition des mésothéliomes liés aux expositions à l'amiante est extrêmement longue puisqu'elle est exceptionnellement inférieure à 20 ans. La quantification des risques de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante ne peut donc être réalisée que sur des cohortes suivies pendant de très longues périodes de temps.

- Les études de mortalité fondées sur l'usage du certificat médical de décès réunissent en une seule entité trois types de tumeurs pleurales : les mésothéliomes pleuraux (qui seuls sont liés aux expositions à l'amiante), les autres tumeurs primitives de la plèvre et les métastases pleurales d'autres tumeurs. On a vu plus haut que les tumeurs primitives de la plèvre ne correspondent en France, aujourd'hui, qu'à une fraction des décès codés « tumeur de la plèvre » et la réunion de ces trois composantes en une seule entité risque donc d'obscurcir la quantification des relations dose-risque en amortissant ces relations.

- L'exposition à l'amiante est, avec l'âge, le seul facteur de risque connu du mésothéliome. Cependant l'influence extrêmement forte de celle-ci pose le problème difficile de la prise en compte de toutes les expositions à l'amiante rencontrées dans ou hors de la vie professionnelle et de l'évaluation de la part de chacune d'entre elles dans le risque global qui en résulte.

Sur le plan qualitatif, les études de cohorte, notamment les 47 études rapportées dans les tableaux 1 et 2, ont mis en évidence l'existence d'un accroissement incontestable et majeur du risque de mésothéliome dans les populations exposées professionnellement à l'amiante (IARC Monographs n°14, 1977) : mineurs, fabricants de filtres de masques à gaz et de cigarettes, calorifugeurs, ouvriers des chantiers navals, de l'amiante textile ou de la production d'amiante ciment. Sur le plan quantitatif, parmi la douzaine d'études de cohortes professionnelles qui ont permis d'étudier une forme ou une autre de gradation des expositions, toutes ont montré l'existence de risques plus importants dans les groupes les plus exposés (McDonald, 1993).

Les risques de mésothéliome les plus élevés ont été observés pour des expositions à la crocidolite et les moins élevés pour des expositions au chrysotile, les expositions à l'amosite présentant des valeurs intermédiaires (Weill *et al.*, 1986). Selon différents auteurs (Huncharek, 1994) ces variations sont liées aux différences de morphologie des fibres d'amiante impliquées, elle-même liées à la fois à l'origine géologique des minerais et aux procédés de transformation de ceux-ci. Cependant, pour comparer les risques observés dans les populations présentant des différences qualitatives d'exposition à l'amiante, il est nécessaire de prendre en compte les éventuelles différences de niveau, de durée et de latence d'expositions qui peuvent influencer de façon majeure le niveau des risques de mésothéliome (Elmes *et al.*, 1994 ; Nicholson, 1991).

2.2. La relation quantitative entre exposition à l'amiante et risque de mésothéliome

Les seules études qui sont utilisables pour quantifier les risques de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante sont celles qui disposent non seulement d'informations objectives sur les niveaux et durées d'exposition et sur la composition des fibres mais encore d'un recul suffisant depuis le début des expositions (20 ans au minimum) (Elmes *et al.*, 1994). Les études réunissant toutes ces conditions ne sont pas nombreuses et les renseignements qu'elles fournissent sont donc à la fois moins solides que dans le cas du cancer du poumon mais particulièrement précieux. Hughes *et al.* en dénombrent 7 (1986), Nicholson 3 seulement (1991), et le HEI-AR en prend 4 en considération (1991). Nous reviendrons sur ces études après avoir présenté les différentes étapes qui ont conduit à l'élaboration d'un modèle de quantification des risques de mésothéliome liés aux expositions professionnelles à l'amiante (Finkelstein, 1991).

Le modèle « multi-étape » de la cancérogenèse chez l'homme proposé par Armitage et Doll en 1961 (Armitage *et al.*, 1961 ; Breslow *et al.*, 1987 ; Krewski *et al.*, 1992) implique que les taux d'incidence d'un type donné de cancer varient comme une puissance bien définie de l'âge, et, plus généralement, comme une puissance du temps écoulé depuis le début de l'exposition à un facteur de risque donné. Cette puissance correspond au nombre d'étapes que doit franchir une cellule « normale » pour devenir une tumeur cliniquement observable et peut notamment dépendre de la localisation de la tumeur et du facteur de risque considéré. Ce modèle a été ajusté avec succès aux variations de taux d'incidence de nombreux types de cancers en fonction de l'exposition à de nombreux facteurs de risque (Breslow *et al.*, 1987 ; Krewski *et al.*, 1992). Dans le cas du cancer du poumon, par exemple, il s'ajuste parfaitement aux observations recueillies par Doll, Hill et Peto dans la fameuse cohorte des 40 000 médecins anglais et permet d'exprimer de façon extrêmement concise les variations des taux de mortalité par cancer du poumon en fonction des diverses caractéristiques quantitatives et temporelles de la consommation de tabac.

En s'appuyant sur ce modèle, Newhouse et Berry ont émis l'hypothèse en 1976 que l'accroissement du risque de mésothéliome lié à une exposition à l'amiante pourrait être proportionnel à une puissance du délai depuis le moment où a eu lieu cette exposition, l'exposant de cette fonction puissance représentant le nombre d'étapes correspondant à cette tumeur et à ce type d'exposition (Newhouse *et al.*, 1976). En 1982, Peto, Seidman et Selikoff ont montré que conformément aux prédictions de ce modèle, le risque de mésothéliome semblait proportionnel à la puissance 3^{ème} ou 4^{ème} du délai depuis la première exposition dans la cohorte des calorifugeurs d'Amérique du Nord (Peto *et al.*, 1982).

Plus tard, Doll et Peto (1985) ont précisé ce modèle en faisant intervenir le niveau des expositions et émis l'hypothèse que chaque dose d'exposition à l'amiante accroissait l'incidence des mésothéliomes dans les années ultérieures d'une quantité qui était proportionnelle à cette dose et au cube du délai écoulé depuis cette exposition. Ce nouveau modèle a été ajusté de façon satisfaisante à la cohorte des calorifugeurs et aux observations recueillies sur la cohorte britannique des ouvriers de l'amiante textile de Rochdale en Grande-Bretagne (Peto *et al.*, 1985), sur celle des mineurs de crocidolite d'Australie (de Klerk *et al.*, 1989) et, enfin, sur celle des travailleurs de l'amiante-ciment de l'Ontario au Canada (Finkelstein, 1991).

A titre d'illustration, la figure 3 extraite de l'article de Hughes *et al.* (1986) montre bien que le modèle « cubique » par rapport au temps de latence s'ajuste de façon satisfaisante aux cohortes des calorifugeurs d'Amérique du Nord (170 cas observés de mésothéliomes), des ouvriers de l'amiante textile de Rochdale (18 cas observés) et des ouvriers de l'amiante ciment de l'Ontario (11 cas observés).

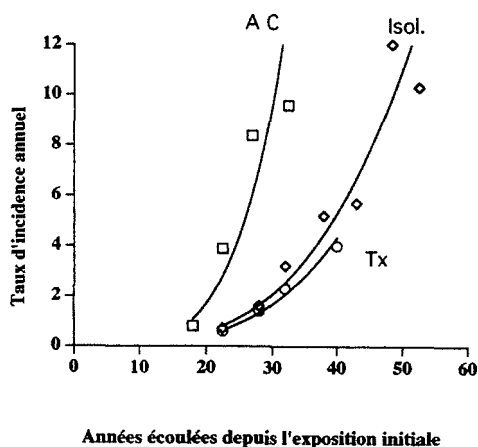


Figure 3 : Représentation graphique de l'ajustement du modèle de variation « cubique » du risque de mésothéliome en fonction du délai depuis le début des expositions pour trois cohortes [Isol = calorifugeurs, Selikoff *et al.* (1979) ; Tx = amiante textile, Peto (1980b) ; AC = amiante ciment, Finkelstein (1984)].

D'après ces observations, l'excès de taux de mortalité par mésothéliome attribuable aux expositions à l'amiante (ΔIm) dans ces différentes cohortes professionnelles dépend de trois facteurs quantitatifs :

- t , le nombre d'années écoulées depuis le début de l'exposition,
- d , la durée de cette exposition,
- f , le niveau des expositions qui ont prévalu pendant cette période de temps (en f/ml)

et peut s'écrire sous la forme :

$\Delta Im(t) = (Km) \times (f) \times [(t - t_0)^\beta - (t - t_0 - d)^\beta]$, pour une exposition qui est terminée depuis t_0 années ou plus ($t - d \geq t_0$)

et

$\Delta Im(t) = (Km) \times (f) \times [(t - t_0)^\beta]$, pour une exposition qui est en cours ou dont la fin date de moins de t_0 années ($t - d < t_0$),

où :

$\Delta Im(t)$, représente l'excès de taux d'incidence des mésothéliomes t années après le début de l'exposition,

Km , est une constante qui peut dépendre de la cohorte considérée,

t_0 , est la période de temps minimale (décalage temporel) pour que commence à s'exprimer le risque de mésothéliome,

β , est la puissance d'accroissement du taux d'incidence des mésothéliomes avec le temps écoulé depuis le début de l'exposition et peut dépendre elle aussi, de la cohorte considérée.

Ce modèle a les caractéristiques suivantes :

- il fournit une estimation absolue de l'excès de taux d'incidence du mésothéliome attribuable à une exposition à l'amiante et non pas une estimation relative comme dans le cas du cancer du poumon. Dans le cadre de ce modèle, l'excès de cas de mésothéliome dans une cohorte exposée dépend donc exclusivement du nombre de personnes-années à risque et pas du taux d'incidence des mésothéliomes dans la population considérée ;

- il rend compte du fait que l'excès de taux de mortalité par mésothéliome est considérablement influencé par la latence du fait de la présence du terme en $(t - t_0)^\beta$;

- il indique que l'excès de taux de mortalité par mésothéliome est directement proportionnel au niveau des expositions, avec une constante de proportionnalité (Km) qui peut dépendre des circonstances d'exposition et de la population considérée.

Trois publications proposent une vue d'ensemble des coefficients de risque calculés à partir de l'ajustement du modèle d'incidence des mésothéliomes : le travail d'estimation de risque de Hughes et Weill publié en 1986, la revue générale publiée par Nicholson en 1991 et le rapport publié en 1991 par le « Health Effect Institute - Asbestos Research ». Hughes et Weill ont fondé

leurs estimations sur les 7 études de cohorte disposant d'informations quantitatives sur l'exposition à l'amiante (Selikoff *et al.*, 1979 ; Peto *et al.*, 1982 ; Seidman *et al.*, 1979 ; Hughes *et al.*, 1987 ; Nicholson *et al.*, 1979 ; Dement *et al.*, 1982 ; Finkelstein *et al.*, 1984). Le HEI-AR a exclu 3 de ces études du fait de leur petite taille (celles de Hughes, Nicholson et Dement) et Nicholson a été encore plus restrictif en excluant également l'étude de Finkelstein compte tenu d'erreurs probables d'estimation des expositions.

Il existe des disparités très importantes entre les nombres de cas de mésothéliome observés dans ces différentes études de cohorte. L'étude majeure de Selikoff *et al.* comporte 170 cas de mésothéliome alors que les 6 autres études comportent chacune 18 cas ou moins. Les trois études qui comportent le moins de cas sont celles qui n'ont été retenues que par Hughes, c'est-à-dire celles de Hughes *et al.* (1987 : 6 cas observés), Nicholson (1979 : 1 cas observé) et Dement *et al.* (1982 : 1 cas observé). Il est évidemment déraisonnable de tenter d'ajuster quelque modèle quantitatif que ce soit dans une cohorte comportant un unique cas de la pathologie que l'on étudie et nous ne pouvons donc pas suivre le choix de Hughes. Nous restreindrons donc les remarques qui suivent aux coefficients de risque estimés à partir de cohortes dans lesquelles 10 cas de mésothéliome ou plus ont été observés ce qui conduit à ne prendre en considération que les 4 études de cohorte communes aux synthèses de Hughes et du HEI-AR (l'ensemble des 47 études de cohorte sera pris en compte dans l'analyse présentée ci-dessous).

Par ailleurs nous utiliserons l'analyse de ces cohortes qui est étudiée dans le rapport du HEI-AR de 1991 car celle-ci est fondée sur les mises à jour les plus récentes de ces cohortes. Dans cette analyse, le décalage temporel (t_0) utilisé est de 10 ans et l'exposant β est égal à 3,0. En 1986, Hughes utilisait un modèle sans décalage temporel ($t_0 = 0$) avec un exposant β égal à 3,2. Si ces deux modélisations conduisent à des paramètres K_m qui ne sont pas égaux, nous verrons plus loin qu'elles conduisent par contre à des estimations de risque de mésothéliome pratiquement équivalentes dans le cas des expositions professionnelles.

L'examen des coefficients de risque (K_m) fournis par les 4 études de cohorte retenues par le HEI-AR [tableau 5] permet de faire les commentaires suivants :

- Le coefficient de risque le moins élevé ($K_m = 1,0 \times 10^{-8}$) est observé dans la cohorte des ouvriers britanniques de l'amiante textile dont l'exposition comporte 98 % de chrysotile et 2 % de crocidolite (Peto, 1980b ; Peto *et al.*, 1982).
- Un coefficient de risque plus élevé est observé dans la cohorte des calorifugeurs américains ($K_m = 1,5 \times 10^{-8}$) dont l'exposition comporte 60 % de chrysotile et 40 % d'amosite (Selikoff *et al.*, 1979 ; Peto *et al.*, 1982).
- Un coefficient de risque plus élevé encore est observé dans la cohorte des fabricants d'isolants en amosite ($K_m = 3,2 \times 10^{-8}$), cohorte exclusivement exposée à l'amosite (Seidman *et al.*, 1979).

Tableau 5 : Résumé des observations recueillies sur les 4 études de cohortes prise en compte dans le rapport du HEI-AR de 1991 pour la modélisation des risques de mésothéliome (modèle avec un décalage temporel t_0 égal à 10 ans et un exposant de la latence $\beta = 3,0$)

Population exposée	Nombre de cas observés	Durée de l'exposition (années)	Niveau d'exposition (f/ml)	Km x 10 ⁸	Nature de l'exposition
Ouvriers de l'amiante textile (Peto 1980b ; Peto <i>et al.</i> , 1982)	18	25	20	1,0	98 % chrysotile
Calorifugeurs (Selikoff <i>et al.</i> , 1979 ; Peto <i>et al.</i> , 1982)	170	25	15	1,5	60 % chrysotile 40 % amosite
Fabrique d'isolants en amosite (Seidman <i>et al.</i> , 1979)	14	1,5	35	3,2	100 % amosite
Fabrique de ciment (Finkelstein, 1983)	11	11	9	12,0	89 % chrysotile 10 % crocidolite 1 % amosite

• Enfin, le coefficient de risque très largement le plus élevé est observé dans la cohorte des producteurs d'amiante ciment de l'Ontario au Canada, cohorte dont l'exposition comporte 89 % de chrysotile, 10 % de crocidolite et 1 % d'amosite (Finkelstein, 1983).

Comme Nicholson (1991), nous ne prendrons pas en considération l'étude de Finkelstein (1983) car elle fournit une valeur extraordinairement élevée pour une population ne présentant pas des conditions d'expositions « extrêmes » (ni en durée, ni en intensité, ni en nature) et on a déjà vu plus haut, dans le cas du cancer du poumon, que ceci tenait selon toute vraisemblance à des erreurs d'évaluation des expositions passées.

Les trois études de cohorte professionnelles que nous retiendrons finalement dans le cadre d'une modélisation quantitative de l'excès de mortalité par mésothéliome sont celles des calorifugeurs d'Amérique du Nord (Selikoff *et al.*, 1979 ; Peto *et al.*, 1982), des fabricants d'isolants en amosite (Seidman *et al.*, 1979) et des ouvriers britanniques de l'amiante textile (Peto, 1980b ; Peto *et al.*, 1982). Ces cohortes permettent d'ajuster de façon satisfaisante le modèle d'excès de mortalité décrit plus haut, avec :

- un exposant $\beta = 3,0$ pour le délai écoulé depuis le début de l'exposition et un décalage temporel t_0 de 10 ans,
- un coefficient de risque Km égal à $1,0 \times 10^{-8}$ pour l'exposition à l'amiante de dénomination commerciale « chrysotile », 1,5 fois plus élevé pour les expositions mixtes (chrysotile et amosite) et 3 fois plus élevé pour l'exposition à l'amosite seule.

Comme dans le cas du cancer du poumon (cf. §1.2 ci-dessus) le domaine de validité « établie » de ce modèle est défini par les caractéristiques des 3 cohortes auxquelles il a été ajusté : il s'agit d'adultes, exposés de façon continue au cours du temps à des expositions allant en moyenne de 15 à 35 f/ml, pendant

de longues périodes de temps (12 à 25 ans) sauf dans le cas de la cohorte exposée à l'amosite dont l'exposition a été beaucoup plus brève (1,5 ans en moyenne).

2.3. La relation de proportionnalité entre l'excès de risque de cancer du poumon et le risque de mésothéliome

L'impossibilité de mesurer de façon convenable les expositions passées dans la plupart des cohortes et l'existence d'une relation linéaire entre l'excès de décès par cancer du poumon et l'exposition cumulée à l'amiante ont conduit certains auteurs à se demander si l'on ne pouvait pas utiliser l'excès de décès par cancer du poumon observé dans une cohorte comme un reflet de l'exposition accumulée par celle-ci. C'est ainsi que plusieurs auteurs ont étudié le rapport du nombre de mésothéliomes observés dans une cohorte à l'excès de décès par cancer du poumon pour comparer les risques de mésothéliome associés à différents types d'exposition à l'amiante [cf tableau 2].

Cette approche permet de prendre en considération l'ensemble des 47 cohortes professionnelles exposées à l'amiante. Contrairement à la précédente, elle n'autorise cependant aucune quantification de la relation entre exposition à l'amiante et risque de mésothéliome. En effet, l'excès de décès par cancer du poumon observé dans une cohorte :

- ne rend pas compte de la variation fortement non linéaire de l'incidence des mésothéliomes avec le délai depuis le début de l'exposition et n'ajuste donc pas les comparaisons entre cohortes sur d'éventuelles différences de recul par rapport au début des expositions,
- est sujet à d'importantes variations aléatoires (de Poisson), variations d'autant plus considérables, en valeur relative, que les nombres observés sont faibles,
- est sujet à des variations systématiques liées aux particularités des populations considérées (notamment du point de vue de la consommation de tabac, de l'âge et du sexe).

Dans ce contexte plus encore que dans tous les autres, il est illusoire de vouloir accorder un poids trop important à une étude particulière et nous avons donc rassemblé les études [Tableau 1] qui étaient classées sous la même catégorie d'exposition dans le rapport du HEI-AR 1991 pour construire le tableau 2.

En prenant en compte les réserves énoncées plus haut et qui correspondent à autant de sources d'hétérogénéité au sein de chacune des catégories du tableau 2, on peut faire les commentaires généraux suivants :

- Le rapport du nombre de mésothéliomes observés dans une cohorte exposée professionnellement à l'amiante à l'excès de décès par cancer du poumon dans la même cohorte est égal à environ 30 % dans les cohortes exposées exclusivement ou principalement au chrysotile ;

- Ce même rapport est égal à environ 50 % dans les cohortes présentant des expositions mixtes (chrysotile et amphiboles) comme dans celles qui présentent une exposition principale ou exclusive aux amphiboles (amosite, crocidolite, anthophyllite, trémolite).

Il y a, bien sûr, plusieurs façons de qualifier la nature de l'exposition d'une cohorte. Ainsi Weill *et al.* (1986) et Hughes *et al.* (1986) classent les cohortes présentant une exposition au chrysotile « principalement » (par exemple la cohorte britannique de Peto dont l'exposition comporte 98 % de chrysotile et 2 % de crocidolite) dans la catégorie « expositions mixtes ». Avec cette classification, le rapport du nombre de mésothéliomes à l'excès de décès par cancer du poumon devient égal à 10 % seulement pour l'exposition au chrysotile « exclusivement » (première ligne du tableau 2). Si ce point de vue nous semble difficile à comprendre et à soutenir, il ne change à vrai dire pas considérablement l'essentiel de l'information qu'apportent ces analyses et le résumé qu'en donne le tableau 1 : les risques de mésothéliome observés dans les cohortes exposées professionnellement aux fibres de chrysotile « exclusivement » ou « principalement » semblent bien être inférieurs aux risques observés dans les cohortes exposées exclusivement aux amphiboles comme on pouvait le penser à partir des 3 cohortes permettant une modélisation quantitative des risques (voir ci-dessus).

2.4. Le domaine de validité « établie » du modèle d'excès de mortalité par mésothéliome en fonction du niveau, de l'ancienneté et de la durée des expositions

Comme dans le cas de la mortalité par cancer du poumon, la validité du modèle d'excès de mortalité par mésothéliome en fonction du niveau, de l'ancienneté et de la durée des expositions à l'amiante a un domaine de validité établie défini par les caractéristiques des cohortes qui ont permis de le construire et par un certain nombre de limitations méthodologiques.

2.4.1. Caractéristiques de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées

Dans les trois cohortes utilisées pour construire le modèle :

- les niveaux d'expositions rencontrés s'échelonnent, en moyenne, entre 15 et 35 f/ml. Il s'agit donc d'expositions professionnelles (moyennes) particulièrement élevées,
- les durées moyennes d'exposition à l'amiante sont de 25 ans pour les deux cohortes exposées principalement ou exclusivement au chrysotile et de 1 an et demi pour la cohorte exposée exclusivement à l'amosite,
- au total, les expositions cumulées moyennes rencontrées sont élevées puisqu'elles vont d'une cinquantaine de f/ml x année pour la cohorte de Seidman *et al.* (1979) exposée à l'amosite à 375 et 500 f/ml x années pour les deux autres cohortes,

- les expositions rencontrées dans l'ensemble des 47 cohortes sont permanentes. Ces études ne permettent donc pas de savoir si des expositions discontinues ou sporadiques sont associées à des risques de mésothéliome moins élevés ou, au contraire plus élevés à exposition cumulée comparable,
- les populations professionnelles étudiées sont des populations d'adultes et de jeunes adultes et aucune information n'est donc fournie par ces études pour savoir si des risques différents seraient observés dans le cas de l'exposition d'enfants ou d'adolescents à l'amiante pour des expositions comparables en nature, en intensité et en durée,
- enfin, plus encore que pour le cancer du poumon, la très longue latence de survenue des mésothéliomes ne permet pas de savoir si le risque supplémentaire acquis du fait d'une exposition à l'amiante l'est définitivement ou, au contraire, régresse après la fin des expositions. Dans le modèle adopté, l'excès de risque est définitivement acquis et aucune observation n'est venue contredire cette hypothèse dans les populations professionnelles étudiées.

2.4.2. Prise en compte de l'ensemble des expositions à l'amiante

L'exposition aux fibres d'amiante étant un facteur de risque majeur et puissant du mésothéliome, il est particulièrement difficile de démêler la part des différentes expositions à l'amiante qu'ont pu rencontrer les individus d'une cohorte au cours de leur histoire professionnelle dans le niveau du risque de mésothéliome observé dans cette cohorte :

- la quasi-totalité des minerais comporte, éventuellement sous forme de traces, différents types géologiques de fibres (par exemple, l'amiante de dénomination commerciale « chrysotile » contient souvent des traces de trémo-lite),
- les fibres utilisées à un moment donné étaient souvent constituées de mélanges de fibres de provenances différentes,
- l'exposition d'un même individu a généralement évolué tout au long de son histoire professionnelle, du fait de la modification des postes de travail occupés, de l'évolution des procédés industriels de traitement et de celle des approvisionnements (ces évolutions ont parfois pu exister pour des périodes de quelques mois seulement, très difficiles à cerner rétrospectivement),

Ce contexte explique qu'il puisse exister des divergences sur la façon de qualifier les différents mélanges de fibres auxquels a pu être exposée telle ou telle cohorte professionnelle. Il explique également qu'il serait imprudent d'énoncer des conclusions fermes sur la cancérogénicité différentielle chez l'homme des différents types de fibres soit en affirmant qu'elles ont bien toutes exactement la même cancérogénicité, soit en affirmant au contraire que seules certaines d'entre elles sont cancérogènes alors que d'autres ne le seraient certainement pas.

S'agissant de la quantification des risques de mésothéliome dans les populations humaines exposées professionnellement aux fibres d'amiante, la complexité des expositions rencontrées constitue la réalité des circonstances

d'exposition d'intérêt ; on peut conclure de l'ensemble des travaux disponibles que les expositions aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » (« exclusivement ou principalement ») sont bien à l'origine d'un risque accru de mésothéliome, même si ce risque est inférieur au risque de mésothéliome associé aux expositions aux amphiboles ou aux fibres mixtes (chrysotile et amphiboles).

2.4.3. Quantification des expositions

Le modèle d'excès de risque de mésothéliome n'a pu être établi que sur 3 cohortes professionnelles : celle des calorifugeurs d'Amérique du Nord, celle des ouvriers britanniques de l'amiante textile et celle des fabricants américains d'isolants en amosite. Il s'agit d'un nombre limité, même si la plus grande d'entre elle, celle des calorifugeurs, compte 170 décès par mésothéliome. Par ailleurs, c'est seulement dans la cohorte de l'amiante textile (18 mésothéliomes observés) qu'on disposait d'assez de mesures d'exposition pour estimer individuellement les expositions cumulées de chacun des membres de la cohorte. Dans les deux autres cohortes, on a dû renoncer à estimer de façon individuelle les expositions et élaborer des estimations moyennes pour les différents groupes étudiés. Rien ne permet cependant de penser que ce mode d'estimation des expositions ait conduit plutôt à surestimer ou, au contraire, plutôt à sous-estimer les expositions effectivement rencontrées par les membres de ces deux cohortes.

2.5. Conclusions : choix d'un modèle de calcul de l'excès de risque de mortalité par mésothéliome pour les expositions professionnelles aux fibres d'amiante

Les observations épidémiologiques recueillies sur 47 cohortes exposées professionnellement à l'amiante établissent clairement que les expositions professionnelles à toutes les variétés de fibres d'amiante sont associées causalement à un accroissement du risque de mésothéliome. Cet accroissement est d'autant plus marqué que les expositions sont élevées, durables et anciennes. Il est également plus marqué dans le cas d'expositions partiellement ou totalement aux amphiboles.

Le modèle qui apparaît le plus approprié pour quantifier l'excès de mortalité par mésothéliome attribuable aux expositions à l'amiante dans les populations soumises à des expositions professionnelles continues (40 h/sem x 48 sem/an = 1920 h/an) aux fibres d'amiante n'a pu être établi que sur 3 cohortes exposées professionnellement ; il s'agit d'un modèle :

- linéaire en fonction du niveau des expositions (f/ml),
- cubique en fonction du temps (en années) écoulé depuis l'exposition réduit d'un décalage temporel de 10 ans,
- dans lequel l'excès de risque acquis par un individu l'est jusqu'à la fin de sa vie,

- présentant un coefficient multiplicatif K_m prenant les valeurs :
 - 1,0 x 10⁻⁸, pour les expositions « exclusivement ou principalement » aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile »,
 - 1,5 x 10⁻⁸, pour les expositions mixtes,
 - 3,0 x 10⁻⁸, pour les expositions à l'amosite exclusivement.

Ce modèle décrit de façon satisfaisante les excès de risque de mésothéliome observés dans ces 3 cohortes en fonction du niveau et de la latence des expositions. Dans ces cohortes les niveaux moyens d'exposition à l'amiante varient de 15 à 35 f/ml et les expositions cumulées de 50 à 500 f/ml x année.

3. Estimation des risques liés aux expositions à l'amiante

3.1. Méthode de calcul des risques liés aux expositions professionnelles « élevées » à l'amiante

3.1.1. Méthode de calcul des risques « à un moment donné »

Le nombre de décès par cancer du poumon attribuable à une exposition à l'amiante dans une population (« N_p ») peut être estimé à partir de l'exposition cumulée dans la population considérée à un moment donné (« EC » en f/ml x année) et du nombre de décès par cancer du poumon attendus dans cette population à ce même moment, en l'absence d'exposition à l'amiante (« cas attendus ») ; il s'écrit :

$$N_p = (K_p) \times (EC) \times (\text{cas attendus})$$

où « K_p » est le coefficient qui donne la variation du risque relatif de mortalité par cancer du poumon par unité supplémentaire d'exposition cumulée (1 f/ml x année) et dont la meilleure estimation est égale à + 0,01 pour tous les types d'exposition (cf §1 ci-dessus).

Le nombre de décès par mésothéliome attribuable à une exposition à l'amiante dans une population (« N_m ») peut être estimé à partir du niveau des expositions (« f » en f/ml), du nombre d'années écoulées depuis le début de l'exposition (« t »), de la durée de l'exposition (« d ») et du nombre de sujets « à risque » dans la population considérée au moment où l'on se place (« P ») ; il s'écrit :

$$N_m = (K_m) \times (f) \times [(t - t_0)\beta - (t - t_0 - d)\beta] \times (P), \text{ pour une exposition qui est terminée depuis } t_0 \text{ années ou plus } (t - d \geq t_0)$$

et

$$N_m = (K_m) \times (f) \times [(t - t_0)\beta] \times (P), \text{ pour une exposition qui est en cours ou dont la fin date de moins de } t_0 \text{ années } (t - d \leq t_0),$$

où « K_m », « t_0 » et « β » sont trois coefficients dont les meilleures estimations disponibles sont égales à $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$ (pour les expositions « exclusivement ou principalement » aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile »), $t_0 = 10$ ans et $\beta = 3,2$.

Si les antécédents d'exposition de la population considérée comportent plusieurs phases présentant des expositions de niveaux variés, le nombre total de décès par mésothéliome attribuables à l'ensemble de ces expositions est simplement la somme des nombres attribuables calculés séparément pour chacune des périodes pendant laquelle le niveau de l'exposition était constant.

3.1.2. Méthode de calcul des risques « vie entière »

Pour calculer les risques de décès par cancer du poumon ou par mésothéliome « vie entière » attribuables à une exposition à l'amiante pour une population d'effectif donné (nous avons choisi ici des populations de 10 000 personnes), on utilise la démarche suivante qui est directement liée à la méthode actuarielle couramment utilisée en démographie :

- A partir des taux de mortalité « toutes causes » de la population française en 1990 [tableau 6], on peut calculer, pour chaque classe d'âge, l'effectif

Tableau 6 : Taux de mortalité pour toutes les causes, par tumeurs malignes de la trachée, des bronches et du poumon et par tumeur de la plèvre en France, en 1990, chez les hommes et chez les femmes (INSERM, 1993). Les taux de mortalité sont donnés en nombres de décès pour 100 000 personnes et par an.

Classe d'âge (années)	Hommes			Femmes		
	Mortalité toutes causes	Tumeurs malignes de la trachée des bronches et du poumon (a)	Tumeurs malignes de la plèvre (b)	Mortalité toutes causes	Tumeurs malignes de la trachée des bronches et du poumon (a)	Tumeurs malignes de la plèvre (b)
0-1	854,1	0,5	-	632,2	-	-
1 - 4	44,9	0,1	-	31,2	-	-
5 - 9	20,5	0,1	-	16,3	-	-
10 - 14	22,0	-	-	15,8	-	-
15 - 19	78,9	0,1	-	32,9	-	-
20 - 24	150,9	-	0,1	42,7	0,1	0,0
25 - 29	162,6	0,3	0,1	54,1	0,1	-
30 - 34	184,9	2,1	0,1	66,1	0,7	0,0
35 - 39	239,6	7,9	0,3	98,1	1,3	0,1
40 - 44	327,6	21,6	0,6	134,6	3,5	0,2
45 - 49	487,3	49,5	1,7	207,3	5,3	0,5
50 - 54	746,8	83,3	1,4	303,0	9,8	0,9
55 - 59	1152,2	143,8	3,9	440,2	14,2	1,1
60 - 64	1721,5	219,8	6,5	635,9	24,0	1,7
65 - 69	2422,7	283,9	7,0	950,9	28,4	2,2
70 - 74	3536,3	324,4	9,3	1593,3	32,7	3,7
75 - 79	5896,0	393,6	15,8	3099,5	41,1	3,2
80 - 84	9735,2	408,9	18,7	5984,8	47,2	7,4
85 et plus	18546,5	368,0	18,4	14719,1	48,1	5,3
Ensemble	987,1	68,1	2,2	870,9	9,7	0,9

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

(b) Code 163 de la CIM9

de la population « à risque de décéder » (« P »). Si l'on s'intéresse à des risques encourus dès la naissance, ce calcul se base sur un effectif de 10 000 sujets à la naissance. Il se base sur le même effectif de 10 000 sujets mais à l'âge de 20 ans si l'on s'intéresse à des risques encourus à partir cet âge. Dans tous les cas, les risques « vie entière » qui seront calculés à partir de ces populations « à risque » sont des risques « bruts ». Ils tiennent compte, en effet, de la réduction avec l'âge de la taille de la population « à risque » qui résulte des décès de toutes causes et pas seulement de celle que l'on étudie.

- Les situations d'exposition que nous avons considérées sont des expositions « continues » (40 h par semaine x 48 semaines par an = 1920 h par an) caractérisées par leur niveau (« f » en f/ml), l'âge auquel elles ont commencé et celui auquel elles se sont terminées. Ces trois éléments permettent de calculer très simplement, dans chaque classe d'âge : l'exposition cumulée (EC), le délai depuis le début de l'exposition (t) et la durée de l'exposition (d).

- Dans une classe d'âge donnée, le nombre de décès par cancer du poumon « attendus » en l'absence d'exposition à l'amiante est le produit de la population à risque (« P ») par le taux de mortalité par cancer du poumon dans cette classe d'âge [tableau 6]. A partir de ce nombre attendu et de la valeur de l'exposition cumulée, le nombre supplémentaire de décès par cancer du poumon attribuable à l'exposition à l'amiante envisagée peut être calculé en utilisant l'expression de N_p donnée ci-dessus.

- Dans la même classe d'âge, on peut calculer le nombre supplémentaire de décès par mésothéliome attribuable à la même exposition à l'amiante à partir de la population à risque (« P ») et des caractéristiques de l'exposition (son niveau « f », son ancienneté « t » et sa durée « d ») en utilisant l'expression de N_m donnée plus haut.

C'est, en général, jusqu'à l'âge de 80 ans que l'on calcule les risques « vie entière » et nous avons donc calculé les nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon et par mésothéliome attribuables à une exposition à l'amiante en faisant la somme des nombres calculés dans chacune des classes d'âge depuis le début des expositions jusqu'à l'âge de 80 ans.

3.1.3. Comparaison des estimations obtenues par différents groupes d'expertise

Pour pouvoir comparer les estimations de risque fournis par différents groupes d'expertise, Hughes *et al.* (1986) ont rapporté ces estimations à une même situation d'exposition : population de 10 000 hommes exposés professionnellement de façon continue à 0,5 f/ml de chrysotile « principalement » de l'âge de 20 ans à l'âge de 40 ans. Dans le tableau 7, nous avons rappelé les estimations fournies par les 4 groupes d'expertise cités par Hughes (CSCR, 1983, 1984 ; Doll *et al.*, 1985 ; Nicholson, 1986), celle de Hughes *et al.* (1986), celle du Health Effect Institute - Asbestos Research (1991) et celles que nous avons calculées dans le cadre du présent rapport à partir des taux de mortalité de la population française en 1990.

Tableau 7 : Comparaison des estimations de risque de cancer du poumon et de mésothéliome de 20 à 80 ans pour 10 000 hommes exposés professionnellement et de façon continue (40 h/sem x 48 sem/an = 1920 h par an) pendant 20 ans (de l'âge de 20 ans à l'âge de 40 ans) à 0,5 f/ml (« chrysotile prédominant ») établies par 5 groupes d'expertise, par Hughes *et al.* (1986) et dans le cadre du présent rapport.

Groupe d'expertise	Nombre de décès supplémentaires par cancer du poumon pour 10 000 hommes exposés	Nombre de décès supplémentaires par mésothéliome pour 10 000 hommes exposés
Consumer Product Safety Commission (U.S.A., 1983)	10 - 101	15 - 154
National Research Council (U.S.A., 1984)	120	105
Health and Safety Commission (U.K., Doll et Peto, 1985)	2 - 250	-
Environmental Protection Agency (U.S.A., Nicholson, 1986)	21 - 212	16 - 159
Hughes <i>et al.</i> (1986) (U.S.A., 1986)	52 (26 - 102)	38 (19 - 76)
Health Effects Institute - Asbestos Research (U.S.A., 1991)	65	45
INSERM (France, 1996)	52 (*)	44 (*)

(*) Ces estimations ont été calculées avec les modèles décrits aux § 1.5 et 2.5 avec des paramètres $K_p = 0,01$ pour le cancer du poumon, ($\beta = 3,0$ $t_0 = 10$ ans $K_m = 1,0 \times 10^{-6}$) pour le mésothéliome. En utilisant un ensemble de paramètres différents pour le mésothéliome ($\beta = 3,2$ $t_0 = 0$ ans $K_m = 0,2 \times 10^{-6}$) comme le font Hughes *et al.* (1986), on trouve une estimation égale à 39 au lieu de 44.

Si l'on tient compte des nombreuses sources d'incertitude évoquées dans les paragraphes précédents, les estimations ou les moyennes géométriques des intervalles d'incertitude fournis par le tableau 7 s'avèrent très proches :

- pour le cancer du poumon les estimations extrêmes vont de 22 à 120 cas supplémentaires avec une valeur médiane de 52 cas autour de laquelle se regroupent les 5 autres estimations dont celle qui correspond au présent rapport,

- pour le mésothéliome les estimations extrêmes vont de 38 à 105 cas supplémentaires avec une valeur médiane de 48 cas autour de laquelle se regroupent 5 estimations dont celle qui est proposée dans le présent rapport.

3.2. Estimation des risques liés aux expositions professionnelles à l'amiante au niveau 10 f/ml

Comme on l'a vu plus haut, les cohortes professionnelles utilisées pour quantifier les risques de cancer du poumon et de mésothéliome associés aux expositions à l'amiante présentent des niveaux d'exposition allant de 1 à 200 f/ml pour le cancer du poumon et de 15 à 35 f/ml pour le mésothéliome. On peut donc considérer que les modèles rendant compte des risques observés dans ces cohortes permettent d'estimer directement les risques de cancer associés à des expositions professionnelles à 10 f/ml.

Les tableaux 8a et 8b donnent les nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon et par mésothéliome attribuables à une exposition professionnelle continue à 10 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » en fonction de l'âge auquel commence l'exposition et de sa durée, pour des populations de 10 000 hommes et de 10 000 femmes.

Tableau 8a (Hommes) : Estimation du nombre supplémentaire de décès jusqu'à l'âge de 80 ans (p : cancers du poumon ; m : mésothéliomes) attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 hommes exposés professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 10 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 52,2 m : 82,0	p : 260,8 m : 359,6	p : 521,6 m : 610,2	p : 1041 m : 881,8	p : 1544 m : 974,8	p : 1984 m : 994,0	p : 2153 m : 995,0
30 ans	p : 52,2 m : 39,3	p : 260,5 m : 166,8	p : 519,8 m : 271,6	p : 1023 m : 364,6	p : 1462 m : 383,8	- -	p : 1632 m : 384,8
40 ans	p : 51,7 m : 15,2	p : 255,7 m : 61,0	p : 503,1 m : 92,9	p : 9,4 m : 1,1	- -	- -	p : 1112 m : 113,2
50 ans	p : 48,3 m : 4,0	p : 232,1 m : 14,3	p : 439,2 m : 19,2	- -	- -	- -	p : 608,8 m : 20,2
60 ans	p : 38,3 m : 0,4	p : 169,5 m : 1,0	- -	- -	- -	- -	p : 169,5 m : 1,0

Remarques :

- (a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau ont été calculées à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-6}$; $\beta = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.
- (b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 hommes placés dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par leur niveau (ici 10 f/ml), le nombre d'heures d'exposition par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.
- (c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :
 - disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
 - utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.
- (d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 hommes âgés de 20 ans est de 522 pour le cancer du poumon et de 0,5 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

Les risques calculés sont particulièrement élevés : une exposition professionnelle continue à 10 f/ml pendant l'ensemble de la vie professionnelle (de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans) est associée à un risque supplémentaire de cancer

Tableau 8b (Femmes) : Estimation du nombre supplémentaire de décès jusqu'à l'âge de 80 ans (p : cancers du poumon ; m : mésothéliomes) attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 femmes exposées professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 10 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 6,9 m : 102,9	p : 34,5 m : 453,9	p : 68,9 m : 775,4	p : 137,4 m : 1133	p : 203,3 m : 1262	p : 261,6 m : 1290	p : 285,0 m : 1291
30 ans	p : 6,9 m : 51,0	p : 34,4 m : 218,1	p : 68,4 m : 358,1	p : 134,4 m : 486,4	p : 192,7 m : 514,4	- -	p : 216,1 m : 516,0
40 ans	p : 6,8 m : 20,6	p : 33,5 m : 83,4	p : 65,9 m : 128,3	p : 124,3 m : 156,3	- -	- -	p : 147,6 m : 157,9
50 ans	p : 6,4 m : 5,7	p : 30,6 m : 20,7	p : 58,4 m : 28,0	- -	- -	- -	p : 81,7 m : 29,6
60 ans	p : 5,2 m : 0,6	p : 23,3 m : 1,6	- -	- -	- -	- -	p : 23,3 m : 1,6

Remarques :

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau ont été calculées à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-6}$; $\beta = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.

(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 femmes placées dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 10 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :

- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

0

(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 1000 femmes âgées de 20 ans est de 69 pour le cancer du poumon et de 0,6 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

égal à + 3000 cas environ pour 10 000 hommes exposés et à + 1600 cas environ pour 10 000 femmes exposées. Ces estimations sont cohérentes avec les observations faites sur les cohortes professionnelles qui étaient très fortement exposées à l'amiante.

On peut par ailleurs faire les observations suivantes :

- Les risques calculés augmentent très rapidement avec la durée des expositions tant pour le cancer du poumon que pour le mésothéliome et quel que soit l'âge auquel a commencé l'exposition.

- Les risques de décès par cancer du poumon associés à des expositions à l'amiante de même durée qui ont commencé aux âges de 20, 40 ou 60 ans ne sont pas sensiblement différents. Il n'en va pas de même pour les risques de

mésotéliome : ceux-ci sont sensiblement plus importants pour des expositions qui sont intervenues tôt dans la vie professionnelle que pour des expositions tardives.

- Les risques de décès par cancer du poumon attribuables à la même exposition à l'amiante sont sensiblement plus élevés chez les hommes que chez les femmes parce que la mortalité par cancer du poumon est plus élevée chez les hommes (essentiellement du fait de leur consommation de tabac plus importante). A l'inverse, les risques de décès par mésotéliome calculés chez les femmes sont plus importants du fait de la plus grande longévité de celles-ci et du rôle majeur joué par la latence dans l'expression du risque de mésotéliome.

Les risques qui sont donnés dans les tableaux 8a et b ont été calculés pour une population de 10 000 personnes exposées. Pour déterminer les risques de cancer du poumon ou de mésotéliome attribuables aux expositions professionnelles à l'amiante dans une population dont l'exposition à l'amiante est hétérogène, il faut disposer d'informations relatives à la répartition statistique de cette population au sein des différentes catégories de niveau, d'ancienneté et de durée d'exposition envisageables.

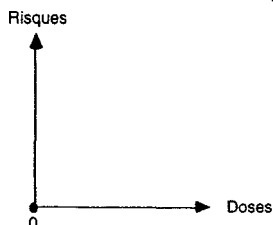
En 1984, alors que les premières estimations de risques faisaient l'objet des travaux de groupes d'expertise dans les pays anglo-saxons, Le Gales (1984) avait calculé les risques encourus par les 18 400 travailleurs français exposés à l'amiante pendant au moins 10 ans entre 1950 et 1979. La première étape de son travail a consisté à répartir ces sujets (12 200 de la production d'amiante ciment et 6 200 des diverses autres industries utilisatrices de l'amiante) en 76 cohortes d'exposition homogène du point de vue du niveau, de l'ancienneté et de la durée. Des estimations de risques ont ensuite été calculées sur des bases tout à fait analogues à celles qui sont proposées dans le cadre du présent rapport. Elles traduisent l'importance des expositions considérées et le caractère gravissime des effets prédits : c'est un total de 1 270 décès supplémentaires par cancer du poumon et de 28 décès supplémentaires par mésotéliome que l'on pouvait s'attendre à observer dans cette population du fait de son exposition professionnelle à l'amiante, soit 7 décès pour chaque groupe de 100 salariés.

3.3. La notion de « faibles risques » et son inaccessibilité à l'observation épidémiologique ou expérimentale directe

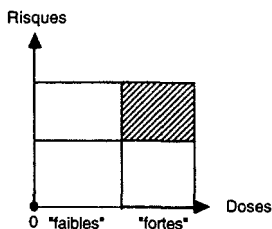
Sur la figure 4, nous avons résumé les différentes étapes de l'acquisition progressive des connaissances relatives aux risques de cancer liés aux expositions à l'amiante.

(1) On peut considérer qu'au début du siècle il n'existait aucune connaissance, notamment quantitative, sur les risques liés aux expositions à l'amiante. A cette étape, la seule certitude était qu'une exposition « nulle » était associée à un risque « nul ».

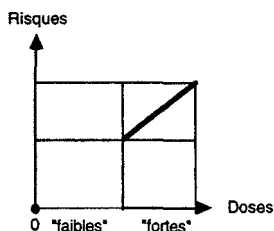
(1) - Le risque est nul en l'absence d'exposition



(2) - Mise en évidence de l'existence de risques aux "fortes" doses



(3) - Quantification et modélisation des risques aux "fortes" doses



(4) - Interpolation linéaire des risques entre la dose "zéro" et les plus faibles des "fortes" dose:

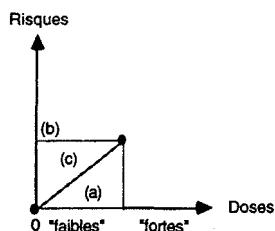


Figure 4 : L'acquisition progressive des connaissances sur les relations dose-risque et les estimations par extrapolation des risques aux « faibles » doses.

(2) Dans les années 50 et 60, on a mis en évidence l'existence de risques de cancer du poumon et de mésothéliome dans toute une série de populations présentant des expositions professionnelles à l'amiante. Si les connaissances

épidémiologiques réunies étaient alors insuffisantes pour quantifier avec précision les relations dose x risque, elles étaient suffisantes pour pouvoir affirmer l'existence de risques à certains niveaux d'exposition qu'on a, de ce seul fait, qualifiées depuis d'expositions « élevées ».

(3) Les années 60 et 70 ont vu s'accumuler des informations épidémiologiques permettant de quantifier la relation exposition x risque dans la zone dite des expositions « élevées ».

(4) Depuis les années 80 s'est posé, et se pose encore, le problème de l'estimation des risques encourus du fait d'expositions inférieures, et parfois largement, à 1 f/ml. Ces expositions sont dites « faibles », essentiellement parce qu'elles sont moins importantes que les expositions rencontrées dans les cohortes professionnelles qui présentaient, comme on l'a vu plus haut des risques de cancer « vie entière » atteignant les valeurs extrêmement élevées (de l'ordre de la dizaine de pour-cent). On ne dispose cependant pas, à ce jour, de connaissances scientifiques directes et certaines sur la valeur des risques de cancer du poumon et de mésothéliome qui peuvent exister dans les populations humaines exposées à 1 f/ml d'amiante ou moins (Gardner et Saracci, 1989).

3.3.1. Contributions des approches expérimentales et épidémiologiques à la connaissance des risques liés aux expositions à l'amiante

L'approche expérimentale permet d'identifier les agents potentiellement cancérogènes chez l'homme et de mieux connaître les mécanismes par lesquels ils exercent leur cancérogénicité. Cette approche joue un rôle essentiel dans la protection des populations : en autorisant une identification précoce des substances potentiellement à risque (tests in vitro ou sur animal entier), en fournissant des éléments confortant ou remettant en cause l'interprétation de certaines études réalisées sur des populations humaines et en fournissant des éléments méthodologiques utiles à la conduite de ces études (nature précise des expositions à prendre en compte, définition des lésions spécifiques,...). Elle présente par ailleurs un certain nombre de limitations :

- la réponse à une exposition donnée peut dépendre largement de l'espèce considérée et l'extrapolation qualitative et quantitative de diverses espèces animales à l'homme ne peut pas être considérée comme « certaine »,
- l'étude expérimentale des « faibles » risques de cancer est limitée par le nombre d'animaux qui peuvent être utilisés au sein d'une expérimentation,
- les conditions d'exposition rencontrées en population humaine présentent des spécificités de niveau, de répartition au cours du temps, de variabilité de la nature précise des expositions et de voie de pénétration qu'il est très difficilement envisageable de simuler exactement en expérimentation,
- les populations humaines sont constituées de grands nombres d'individus qui présentent une variabilité extrême du point de vue constitutionnel

comme du point de vue environnemental : c'est l'interaction de ces innombrables facteurs avec l'exposition à l'amiante qui détermine la valeur du risque de cancer dans une population et la simulation expérimentale de cette situation est impossible à réaliser.

L'approche épidémiologique s'intéresse à la connaissance des risques encourus par les populations humaines, dans la réalité même de leur diversité constitutionnelle, environnementale et d'exposition. Cette approche présente des possibilités et des limitations qui sont symétriques de celle de l'approche expérimentale :

- le niveau d'organisation du vivant auquel s'intéresse l'épidémiologie est l'individu dans son entier et cette approche n'est donc certainement pas adaptée pour analyser finement les mécanismes en cause à des niveaux d'organisation plus fins (organes, tissus, cellules, molécules,...),
- en étudiant des larges collections d'individus (les populations) l'épidémiologie intègre les nombreuses sources de variabilité individuelles pour en tirer des informations, de nature probabiliste, sur les risques encourus dans les populations.

3.3.2. Contributions des approches expérimentales et épidémiologiques à la connaissance des risques liés aux « faibles » expositions à l'amiante

A ce jour, les connaissances expérimentales sur la cancérogénicité de l'amiante dans les populations humaines ne permettent :

- ni d'affirmer qu'il existe de façon certaine un seuil d'innocuité et d'en proposer une estimation même approximative,
- ni d'affirmer qu'un tel seuil n'existe pas et que la relation liant le niveau des expositions à celui du risque a telle ou telle forme (linéaire, supra-linéaire, infra-linéaire).

Si la méthode épidémiologique permet de quantifier les risques directement observés dans les populations humaines en intégrant les sources de variabilité évoquées ci-dessus, cette variabilité même limite de façon inévitable les niveaux de risque que l'on peut quantifier de façon fiable :

- il existe une variabilité statistique très importante et irréductible des risques que l'on peut observer dans diverses populations présentant des conditions d'exposition *a priori* similaires. Celle-ci doit impérativement être prise en compte par des méthodes statistiques appropriées qui se traduisent toutes par une large marge d'incertitude sur la valeur des risques,
- le choix des populations de référence, la mesure précise des expositions rencontrées par des nombres importants d'individus sur de longues périodes de temps et la prise en compte des principaux facteurs de risque des pathologies en cause (par exemple celle de la consommation de tabac) sont associées à des instruments de mesure (mesures environnementales ou biologiques, questionnaires,...) qui ont, comme tous les instruments de mesure, des limitations inévitables quant à leur exactitude et à leur précision.

3.3.3. Les limites imposées par les fluctuations statistiques et les « erreurs de mesure » à la connaissance des « faibles » risques

Pour illustrer le rôle majeur joué par les fluctuations statistiques et les autres sources incontrôlables d'imprécision dans l'étude des « faibles » risques, les tableaux 9a et 9b donnent la correspondance entre différentes échelles :

Tableau 9a (Cancer du poumon). Relations entre la valeur de l'excès de risque de cancer du poumon de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans et : (i) le niveau des expositions à l'amiante (f/ml), (ii) le risque relatif de mortalité par cancer du poumon, (iii) la puissance statistique d'études de cohorte professionnelles de différentes tailles (comparaison externe, test unilatéral au risque d'erreur 5 %). Population constituée de 50 % d'hommes et de 50 % de femmes ; expositions professionnelles « continues » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans.

Excès de risque de cancer du poumon de 20 à 80 ans	Exposition de 20 à 65 ans : f/ml =	Risque relatif	Puissance statistique d'une étude de cohorte comportant n sujets (50 % hommes et 50 % femmes) suivis de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans				Cohorte suivie de 20 à 80 ans (1-β = 95 %) n =
			n = 100	n = 1 000	n = 10 000	n = 100 000	
+ 1/10	8,2	4,4	98,3	100	100	100	77
+ 1/100	0,82	1,3	13,4	52,4	100	100	3717
+ 1/1 000	0,082	1,03	5,6	7,2	14,3	57,1	325 020
+ 1/10 000	0,008 2	1,003	5,1	5,2	5,6	7,2	> 1 million
+ 1/100 000	0,000 82	1,000 3	5,1	5,0	5,1	5,2	> 1 million

Remarques

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles de risque rendant compte de façon satisfaisante des risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml.

(b) Les taux d'incidence utilisés pour calculer les nombres attendus de décès en l'absence d'exposition à l'amiante sont, pour le cancer du poumon, les taux de mortalité français de 1990 (cf tableau A) et, pour le mésothéliome, l'estimation de 1 cas par million de personnes et par an.

(c) Les puissances des études de cohorte apparaissant dans ce tableau sont des valeurs *maximales* puisque l'on a supposé que l'on mesurait sans aucunes erreurs systématiques ni imprécisions les expositions « vie entière » de tous les sujets de la cohorte.

- l'échelle des excès de risque de cancer « vie entière », depuis des valeurs très élevées (1 cas supplémentaire pour 10 personnes exposées) jusqu'à des valeurs beaucoup plus basses (1 cas supplémentaire pour 100 000 personnes exposées),

- l'échelle des niveaux d'exposition à l'amiante (en f/ml) correspondant à ces niveaux de risque « vie entière » dans le cas d'une exposition professionnelle continue de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans (ces niveaux ont été calculés par extrapolation aux faibles niveaux d'exposition des modèles ajustés aux cohortes présentant des expositions professionnelles élevées),

- l'échelle des « risques relatifs » correspondants (le risque relatif est le rapport de la mortalité pour la cause considérée chez les sujets exposés à sa

Tableau 9b (Mésothéliome). Relations entre la valeur de l'excès de risque de mésothéliome de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans et : (i) le niveau des expositions à l'amiante (f/ml), (ii) le risque relatif de mésothéliome, (iii) la puissance statistique d'études de cohorte professionnelles de différentes taille (comparaison externe, test unilatéral au risque d'erreur 5 %). Population constituée de 50 % d'hommes et de 50 % de femmes ; expositions professionnelles « continues » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans.

Excès de risque de mésothéliome de 20 à 80 ans	Exposition de 20 à 65 ans : f/ml =	Risque relatif	Puissance statistique d'une étude de cohorte comportant n sujets (50 % hommes et 50 % femmes) suivis de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans				Cohorte suivie de 20 à 80 ans (1-β = 95 %) n =
			n = 100	n = 1 000	n = 10 000	n = 100 000	
+ 1/10	8,7	935,6	100	100	100	100	29
+ 1/100	0,87	94,5	56,3	100	100	100	333
+ 1/1 000	0,087	10,3	11,8	42,3	99,8	100	5148
+ 1/10 000	0,008 7	1,9	5,9	8,2	20,1	81,9	165 514
+ 1/100 000	0,000 87	1,09	5,1	5,3	6,1	8,9	> 1 million

Remarques

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles de risque rendant compte de façon satisfaisante des risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml.

(b) Les taux d'incidence utilisés pour calculer les nombres attendus de décès en l'absence d'exposition à l'amiante sont, pour le cancer du poumon, les taux de mortalité français de 1990 (cf tableau A) et, pour le mésothéliome, l'estimation de 1 cas par million de personnes et par an.

(c) Les puissances des études de cohorte apparaissant dans ce tableau sont des valeurs *maximales* puisque l'on a supposé que l'on mesurait sans aucune erreur systématique ni imprécision les expositions « vie entière » de tous les sujets de la cohorte.

valeur chez les sujets non exposés à un âge donné alors que les risques « vie entière » intègrent l'excès de mortalité sur toutes les classes d'âge de la vie),

- enfin, l'échelle des puissances statistiques d'études de cohorte de différentes tailles (100 à 100 000 sujets) dans le cas de cohortes qui seraient suivies de l'âge de 20 ans à l'âge de 80 ans et pour lesquelles on disposerait de populations de référence parfaitement comparables et d'informations parfaitement exactes sur les expositions à l'amiante et aux autres facteurs de risque sur l'ensemble de la vie de tous les individus de la cohorte.

Pour le cancer du poumon, un risque égal à 1 cas supplémentaire pour 1 000 personnes exposées correspond à un risque relatif très modéré (1,03) et à une exposition approximativement égale à 0,1 f/ml. On peut raisonnablement penser qu'aucune étude ne permettra jamais d'estimer de façon parfaitement fiable un tel risque :

- du point de vue de la variabilité statistique, une cohorte de 100 000 personnes exposées à 0,1 f/ml de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans et suivie jusqu'à l'âge de 80 ans présenterait une puissance (tout à fait insuffisante) de 57 % (de

façon théorique, c'est une cohorte de plus de 300 000 personnes qui devrait être suivie dans les mêmes conditions pour qu'une puissance de 95 % soit atteinte) ;

- le choix de la population de référence, la mesure des expositions et celle des facteurs de confusion sont autant de sources supplémentaires de variabilité irréductibles par accroissement de la taille de la cohorte suivie et dont l'amplitude est largement supérieure à la différence qui existe entre les risques relatifs égaux 1,03 (conforme à l'extrapolation des « fortes » aux « faibles » expositions) et 1,00 (traduisant l'absence de tout risque supplémentaire lié à l'exposition à l'amiante).

Dans le cas du mésothéliome un risque égal à 1 cas supplémentaire pour 1 000 personnes exposées correspond également à environ 0,1 f/ml mais à un risque relatif beaucoup plus élevé (10,3) du fait de la rareté de cette pathologie. On ne dispose cependant pas à ce jour de la cohorte d'environ 5 000 personnes exposées à 0,1 f/ml de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans et suivie jusqu'à l'âge de 80 ans qui permettrait de comparer un tel risque relatif à la valeur 1,0 avec une puissance statistique égale à 95 %. Par ailleurs, on peut affirmer, comme dans le cas du cancer du poumon, que les risques de mésothéliome inférieurs ou égaux à 1 cas supplémentaire pour 10 000 personnes exposées ne pourront, selon toute vraisemblance, jamais être étudiés de façon fiable parce qu'ils requièrent la constitution de cohortes extrêmement importantes et/ou parce qu'ils correspondent à des risques relatifs très proches de 1.

La notion de « faible » risque n'a évidemment, aucune définition objective ou généralement admise. Aux États-Unis, l'« Environmental Protection Agency » (EPA) propose des réglementations destinées à la population générale et visant à garantir des risques inférieurs ou égaux à un cas supplémentaire par million de personnes exposées. Dans ce même pays, le « National Institute of Occupational Safety and Health » (NIOSH) propose des valeurs limites d'exposition professionnelles visant à garantir des risques inférieurs à 1 cas supplémentaire pour 10 000 personnes exposées.

Sans prendre parti dans un débat qui dépasse largement les considérations scientifiques et fait intervenir des valeurs fondées sur des considérations éthiques, sociales, économiques et politiques, nous nous bornerons à constater que pour des risques de l'ordre de 1 décès pour 1 000 personnes exposées il est et il restera, selon toute vraisemblance, définitivement impossible de distinguer de façon certaine entre deux hypothèses (Valleron *et al.*, 1992) :

- celle de la validité aux niveaux d'exposition inférieurs ou égaux à 1 f/ml des modèles de risque établis sur les cohortes plus fortement exposées,
- celle de l'existence d'un seuil d'innocuité qui garantirait que l'excès de risque due aux expositions à l'amiante serait exactement nul en deçà d'un certain niveau d'exposition.

3.4. La nécessité pratique d'adopter des objectifs de limitation des expositions et les différentes approches envisageables

S'il n'est pas possible d'estimer de façon directe et certaine les risques de cancer du poumon et de mésothéliome correspondant aux expositions à l'amiante inférieures ou égales à 1 f/ml, il n'en reste pas moins nécessaire de limiter ces expositions à des niveaux tels que les risques correspondant soient considérés comme « tolérables ». De ce point de vue, différentes approches sont envisageables qui correspondent chacune à des estimations indirectes et incertaines des risques existant aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml [figure 4].

(a) Une première approche consiste à postuler qu'il existe un seuil d'innocuité en deçà duquel les risques associés aux expositions à l'amiante seraient égaux à « zéro » et à situer ce seuil aux niveaux d'expositions pour lesquels les observations disponibles n'ont pas révélé d'écarts statistiquement significatifs entre nombres observés et attendus de cancers du poumon ou de mésothéliomes. Dans l'état actuel des connaissances, cette approche nous semble très imprudente. En effet, l'amiante est un agent cancérigène et nous avons vu plus haut que la puissance statistique de l'étude de risques pourtant difficilement « tolérables » (tels que 1 cas supplémentaire pour 1000 personnes exposées) est extrêmement limitée et qu'aucune évidence, ni expérimentale, ni épidémiologique, ne permet d'établir solidement l'existence d'un seuil d'innocuité ni, à plus forte raison, d'en proposer la moindre estimation. Une utilisation « prudente » du concept de seuil d'innocuité devrait d'ailleurs impérativement faire intervenir les « facteurs de sécurité » couramment utilisés en toxicologie, par exemple en divisant successivement deux fois par 10 la plus petite intensité d'exposition ayant permis de mettre en évidence un risque de cancer statistiquement significatif : une première fois pour tenir compte de la variabilité des sensibilités des individus qui composent les populations humaines, une seconde fois pour prendre une indispensable marge de sécurité. L'application de cette approche conduirait à considérer que le seuil d'innocuité postulé serait au plus égal à 0,01 f/ml et rendrait inadmissible toute exposition qui serait supérieure à cette valeur.

(b) Selon une seconde approche, l'incertitude sur la valeur des risques existant en dessous de 1 f/ml et l'importance des risques que l'on peut estimer à ce niveau d'exposition (de l'ordre de 1 cas supplémentaire de cancer du poumon et 1 cas supplémentaire de mésothéliome pour 100 personnes exposées, cf tableaux 9) conduisent à considérer la moindre exposition comme intolérable et à recommander de bannir toute utilisation de l'amiante. Cette approche a été utilisée pour de nombreux agents cancérigènes pour l'homme, comme par exemple la β naphthylamine.

(c) Selon une troisième approche, l'absence d'évidences permettant d'invalider l'extrapolation aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml des modèles de risque établis pour des expositions supérieures justifie que l'on considère cette extrapolation comme l'estimation incertaine la plus plausible dans l'état

actuel des connaissances. Cette approche est un compromis entre les deux précédentes. Contrairement à la première, elle postule qu'il n'existe pas de seuil d'innocuité, toute réduction des expositions est donc bénéfique puisqu'elle conduit à une réduction des risques. Contrairement à la seconde elle considère que la limitation des risques à des valeurs non nulles mais « très faibles » peut être un objectif « tolérable ». Cette approche vise plus à proposer un outil d'aide à la décision en matière de maîtrise des risques qu'à fournir des estimations considérées comme certaines. Cet outil a été largement utilisé dans le cas d'agents cancérogènes d'intérêt économique majeur, comme les radiations ionisantes, le benzène et l'amiante.

Dans l'état actuel des connaissances, c'est l'extrapolation aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml des modèles de risques établis pour des expositions professionnelles plus élevées que nous considérons comme l'estimation incertaine la plus plausible et c'est donc celle que nous utiliserons ici. L'utilisation de cette extrapolation pourra, dans l'avenir, être remise en cause :

- si des connaissances expérimentales permettent d'objectiver solidement l'existence d'un seuil d'innocuité et de situer la valeur de ce seuil,
- si des connaissances épidémiologiques révèlent que dans certaines conditions, des expositions à l'amiante inférieures à 1 f/ml sont associées de façon « consistante » à des risques de cancer du poumon ou de mésothéliome plus importants que ne le laissait penser l'extrapolation des « fortes » aux « faibles » expositions.

3.5. Les scénarios d'exposition envisagés

Les scénarios d'exposition à l'amiante que nous avons envisagés sont inspirés de la réglementation de Février 1996 relative à la limitation des expositions à l'amiante :

- pour les expositions professionnelles à l'amiante, nous avons considéré des expositions continues (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » à 0,1 f/ml, pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 ans et 65 ans,
- pour les expositions dites « passives » à l'amiante, nous avons considéré des expositions continues (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) aux fibres d'appellation commerciale « chrysotile » à 0,025 f/ml, pendant différentes périodes de temps entre la naissance et l'âge de 65 ans.

L'âge en début d'exposition et sa durée influencent de façon non-linéaire les risques et nous avons donc tabulés ceux-ci pour différentes combinaisons de ces deux caractéristiques de l'exposition. Le nombre de f/ml (f), la taille de la population exposée (N), le nombre annuel d'heures d'expositions (h) et la valeur adoptée pour les coefficients de risque (Kp et Km) influencent de façon linéaire les risques. Si on veut calculer les risques de décès par cancer du poumon ou mésothéliome dans des situations d'exposition n'apparaissant pas dans les tableaux qui figurent dans le présent rapport, on peut donc partir des

estimations données dans ces tableaux pour le même âge en début d'exposition et la même durée d'exposition et les multiplier par les rapports f/f_0 , N/N_0 , h/h_0 et K/K_0 où f , N , h et K correspondent à la situation d'intérêt et f_0 , N_0 , h_0 et K_0 à celle qui apparaît dans les tableaux disponibles.

Les scénarios d'expositions à l'amiante envisagés s'écartent sensiblement des conditions d'expositions qui ont prévalu dans les cohortes professionnelles à partir desquelles ont été élaborés les modèles de risque et la validité de certains des éléments de ces modèles n'a pas pu être totalement éprouvée sur le plan scientifique :

- le niveau des expositions professionnelles envisagées est de 10 à plusieurs centaines de fois plus faible que ceux qui existaient dans les cohortes à partir desquelles ont été élaborés les modèles de risque, comme on l'a vu plus haut, si aucune observation disponible ne permet d'invalidier une telle extrapolation, celle-ci ne peut pas non plus être rigoureusement éprouvée ;

- les expositions rencontrées dans ces cohortes étaient continues et aucune connaissance n'est réellement disponible pour les situations où l'exposition est discontinue. On ne sait notamment pas si l'exposition sporadique à de fortes concentrations aériennes d'amiante est associée à des risques plus élevés, égaux ou moins élevés que dans le cas d'expositions continues de même valeur moyenne ;

- les hypothèses de la permanence, jusqu'à la fin de la vie, des risques acquis à un moment donné et de l'indépendance de ces risques par rapport à l'âge auquel a commencé l'exposition ne sont pas invalidées par les observations disponibles mais n'ont pas pu être rigoureusement éprouvées. On ne sait notamment ni si les risques de cancer du poumon et/ou de mésothéliome régressent plusieurs décennies après la fin des expositions à l'amiante, ni si l'exposition à l'amiante des enfants et des adolescents est associée à des risques plus élevés, égaux ou moins élevés que ceux que l'on a observés pour des populations d'adultes.

3.6. Estimation des risques de cancer liés aux expositions professionnelles à l'amiante au niveau 0,1 f/ml

Les tableaux 10a et 10b donnent les estimations des nombres de décès supplémentaires par cancer du poumon (p) et par mésothéliome (m) attribuables à une exposition continue (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) à 0,1 f/ml d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 ans et de 65 ans pour des populations de 10 000 hommes et de 10 000 femmes.

Pour le cancer du poumon, les estimations de risque varient sensiblement avec la durée des expositions et sont plus élevées pour une population masculine (plus fortement consommatrice de tabac) que pour une population féminine. Pour le mésothéliome, les estimations de risque varient sensiblement avec la durée des expositions mais aussi avec leur précocité, elles sont plus élevées chez les femmes du fait de la plus grande longévité de celles-ci.

Tableau 10a (Hommes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 hommes exposés professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,1 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 0,5 m : 0,8	p : 2,6 m : 3,6	p : 5,2 m : 6,1	p : 10,4 m : 8,8	p : 15,4 m : 9,8	p : 19,8 m : 9,9	p : 21,5 m : 10,0
30 ans	p : 0,5 m : 0,4	p : 2,6 m : 1,7	p : 5,2 m : 2,7	p : 10,2 m : 3,7	p : 14,6 m : 3,8	- -	p : 16,3 m : 3,9
40 ans	p : 0,5 m : 0,2	p : 2,6 m : 0,6	p : 5,0 m : 0,9	p : 9,4 m : 1,1	- -	- -	p : 11,1 m : 1,1
50 ans	p : 0,5 m : (e)	p : 2,3 m : 0,1	p : 4,4 m : 0,2	- -	- -	- -	p : 6,1 m : 0,2
60 ans	p : 0,4 m : (e)	p : 1,7 m : (e)	- -	- -	- -	- -	p : 1,7 m : (e)

Remarques :

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-6}$; $B = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.

(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 hommes placés dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,1 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :

- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 hommes âgés de 20 ans est de 522 pour le cancer du poumon et de 0,5 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

(e) Estimations < 0,1

Dans le cas d'une exposition continue à 0,1 f/ml qui aurait lieu pendant toute la durée de la vie professionnelle (de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans) :

- les estimations du risque supplémentaire de décès par cancer du poumon attribuable à l'amiante sont approximativement égales à 20 décès pour 10 000 hommes exposés et 3 décès pour 10 000 femmes exposées,
- les estimations correspondantes du risque de décès par mésothéliome sont approximativement égales à 10 décès pour 10 000 hommes exposés et 13 décès pour 10 000 femmes exposées.

Tableau 10b (Femmes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 personnes exposées professionnellement de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,1 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 20 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition						Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans	
20 ans	p : 0,1 m : 1,0	p : 0,4 m : 4,5	p : 0,7 m : 7,8	p : 1,4 m : 11,3	p : 2,0 m : 12,6	p : 2,6 m : 12,9	p : 2,9 m : 12,9
30 ans	p : 0,1 m : 0,5	p : 0,3 m : 2,2	p : 0,7 m : 3,6	p : 1,3 m : 1,9	p : 1,9 m : 5,1	- -	p : 2,2 m : 5,2
40 ans	p : 0,1 m : 0,2	p : 0,3 m : 0,8	p : 0,7 m : 1,3	p : 1,2 m : 1,6	- -	- -	p : 1,5 m : 1,6
50 ans	p : (e) m : (e)	p : 0,3 m : 0,2	p : 0,6 m : 0,3	- -	- -	- -	p : 0,8 m : 0,3
60 ans	p : (e) m : (e)	p : 0,2 m : (e)	- -	- -	- -	- -	p : 0,2 m : (e)

Remarques :

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-8}$; $\beta = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.

(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 femmes placées dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,1 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :

- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 femmes âgées de 20 ans est de 69 pour le cancer du poumon et de 0,6 à 1,1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

(e) Estimations < 0,1

Globalement, les estimations des nombres de décès supplémentaires dus à une telle exposition à l'amiante sont donc approximativement égales à 3 décès par cancer pour 1000 hommes exposés et 1,6 pour 1000 femmes exposées.

Ces chiffres ne permettent pas, à eux seuls, de proposer une estimation globale du nombre des décès par cancer attribuables aux expositions à l'amiante qui existent actuellement en France. Pour pouvoir le faire, il est en effet nécessaire de savoir dans quelle mesure la réglementation est respectée, et plus précisément, quelle est la répartition du nombre de salariés dans les différentes

catégories d'exposition que l'on peut définir à partir de leur intensité, de leur durée (en nombre d'heures par an et en nombres d'années) et de l'âge auquel les expositions ont commencé.

3.7. Estimation des risques de cancer liés aux expositions passives à l'amiante au niveau 0,025 f/ml

Les tableaux 11a et 11b donnent les estimations des nombres de décès supplémentaires par cancer du poumon (p) et par mésothéliome (m) attribuables à une exposition continue ($40 \text{ h/sem.} \times 48 \text{ sem./an} = 1920 \text{ h/an}$) à 0,025 f/ml d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile » pendant différentes période de temps entre la naissance et l'âge de 65 ans pour des populations de 10 000 hommes et de 10 000 femmes.

Pour le cancer du poumon, les estimations de risque varient sensiblement avec la durée des expositions et sont plus élevées pour une population masculine (plus fortement consommatrice de tabac) que pour une population féminine. Pour le mésothéliome, les estimations de risque varient sensiblement avec la durée des expositions mais aussi avec leur précocité, elles sont plus élevées chez les femmes du fait de la plus grande longévité de celles-ci.

Dans le cas d'une exposition continue à 0,025 f/ml d'amiante qui aurait lieu de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans :

- les estimations du risque supplémentaire de décès par cancer du poumon attribuable à l'amiante sont approximativement égales à 8 décès pour 10 000 hommes exposés et 1 décès pour 1000 femmes exposées,
- les estimations correspondantes du risque de décès par mésothéliome sont approximativement égales à 7 décès pour 10 000 hommes exposés et 9 décès pour 10 000 femmes exposées.

Globalement, les estimations des nombres de décès supplémentaires dus à une telle exposition à l'amiante sont donc approximativement égales à 1,5 décès pour 1 000 hommes exposés et 1 décès pour 1 000 femmes exposées.

Ces chiffres ne permettent pas de proposer une estimation globale du nombre de décès par cancer attribuables aux expositions « passives » à l'amiante qui existent actuellement en France. Pour pouvoir le faire, il est en effet nécessaire de savoir dans quelle mesure la réglementation est respectée, et plus précisément, quelle est la répartition du nombre de personnes dans les différentes catégories d'exposition que l'on peut définir à partir de leur intensité, de leur durée (en nombre d'heures par an et en nombres d'années) et de l'âge auquel les expositions ont commencé.

Tableau 11a (Hommes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 personnes exposées de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,025 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 0 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition					Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	50 ans	
Naissance	p : 0,1 m : 0,6	p : 0,6 m : 2,8	p : 1,3 m : 4,9	p : 2,6 m : 7,8	p : 6,4 m : 10,2	p : 7,9 m : 10,2
5 ans	p : 0,1 m : 0,5	p : 0,6 m : 2,2	p : 1,3 m : 3,8	p : 2,6 m : 5,9	p : 6,3 m : 7,5	p : 7,7 m : 7,5
10 ans	p : 0,1 m : 0,4	p : 0,6 m : 1,7	p : 1,3 m : 2,9	p : 2,6 m : 4,4	p : 6,2 m : 5,3	p : 6,6 m : 5,3
15 ans	p : 0,1 m : 0,3	p : 0,6 m : 1,2	p : 1,3 m : 2,1	p : 2,6 m : 3,1	p : 5,9 m : 3,7	p : 5,9 m : 3,7
20 ans	p : 0,1 m : 0,2	p : 0,6 m : 0,9	p : 1,2 m : 1,5	p : 2,6 m : 2,2	-	p : 5,3 m : 2,5
40 ans	p : 0,1 m : (e)	p : 0,6 m : 0,2	p : 1,2 m : 0,2	p : 2,3 m : 0,3	-	p : 2,7 m : 0,3
60 ans	p : 0,1 m : (e)	p : 0,4 m : (e)	-	-	-	p : 0,4 m : (e)

Remarques :

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-6}$; $\beta = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.

(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 hommes placés dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,025 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :

- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 hommes est de 513 pour le cancer du poumon et de 0,5 à 1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

(e) Estimations < 0,1

3.8. Résumé et conclusions

3.8.1. Méthode d'estimation des risques de cancer du poumon et de mésothéliomes aux expositions ≤ 1 f/ml

Il n'existe pas de méthode permettant de quantifier directement et de façon certaine les risques de cancer du poumon et de mésothéliome dans les populations humaines exposées à 1 f/ml d'amiante ou moins :

Tableau 11b (Femmes) : Estimation des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon (p) et mésothéliome (m) jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition à l'amiante pour 10 000 personnes exposées de façon « continue » (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) à 0,025 f/ml de chrysotile « principalement » ou « exclusivement » pendant différentes périodes de temps entre les âges de 0 et 65 ans.

Age en début d'exposition	Durée d'exposition					Exposition jusqu'à 65 ans
	1 an	5 ans	10 ans	20 ans	50 ans	
Naissance	p : (e) m : 0,7	p : 0,1 m : 3,3	p : 0,2 m : 6,0	p : 0,3 m : 9,5	p : 0,8 m : 12,5	p : 1,1 m : 12,7
5 ans	p : (e) m : 0,6	p : 0,1 m : 2,6	p : 0,2 m : 4,7	p : 0,3 m : 7,3	p : 0,8 m : 9,4	p : 1,0 m : 9,4
10 ans	p : (e) m : 0,5	p : 0,1 m : 2,0	p : 0,2 m : 3,6	p : 0,3 m : 5,5	p : 0,8 m : 6,8	p : 0,9 m : 6,8
15 ans	p : (e) m : 0,3	p : 0,1 m : 1,5	p : 0,2 m : 2,7	p : 0,3 m : 4,0	p : 0,8 m : 4,7	p : 0,8 m : 4,7
20 ans	p : (e) m : 0,3	p : 0,1 m : 1,1	p : 0,2 m : 1,9	p : 0,3 m : 2,8	-	p : 0,7 m : 3,2
40 ans	p : (e) m : 0,1	p : 0,1 m : 0,2	p : 0,2 m : 0,3	p : 0,3 m : 0,4	-	p : 0,4 m : 0,4
60 ans	p : (e) m : (e)	p : 0,1 m : (e)	-	-	-	p : 0,1 m : (e)

Remarques :

(a) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-6}$; $B = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.

(b) Chacune de ces estimations a été établie pour une population hypothétique de 10 000 femmes placées dans les conditions d'exposition à l'amiante envisagées, celles-ci sont définies par le niveau (ici 0,025 f/ml), le nombre d'heures par an (ici 1920h), l'âge en début d'exposition et la durée de l'exposition.

(c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :

- disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
- utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.

(d) Le nombre de décès attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 femmes est de 68 pour le cancer du poumon et de 0,6 à 1,1 pour le mésothéliome, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

(e) Estimations < 0,1

• les observations épidémiologiques intègrent la variabilité des individus composant les populations et la composante purement stochastique du risque de cancer, elles ne permettent cependant pas de mettre en évidence de façon fiable des excès de risque de cancer pourtant « élevés » (1 cas supplémentaire vie entière pour 1 000 personnes) par rapport aux risques qu'on pourrait considérer comme « tolérables »,

- les observations expérimentales ne permettent pas d'élaborer des estimations quantitatives intégrant : les différences inter-espèces, les différences entre expositions expérimentales et en population, l'extrême variabilité (constitutionnelle et environnementale) des individus qui composent les populations humaines ; elles ne fournissent pas non plus d'argument décisif permettant d'affirmer, en toute sécurité, qu'il existerait un seuil d'exposition en dessous duquel les risques seraient certainement nuls, ni de méthode permettant de situer la valeur d'un tel seuil.

Dans ces conditions, la seule approche qui puisse être proposée pour quantifier les risques de cancer liés aux expositions à l'amiante aux faibles niveaux d'exposition est de réaliser une extrapolation aux expositions inférieures ou égales à 1 f/ml des modèles rendant bien compte des risques observés dans les populations exposées à des niveaux supérieurs à 1 f/ml.

Cette extrapolation ne crée pas une information scientifiquement certaine, elle représente une aide à la réflexion en matière de maîtrise des risques :

- en extrapolant le risque nul existant, par définition, à la dose zéro à des doses plus fortes, on pourrait postuler l'existence d'un seuil d'innocuité : on peut montrer scientifiquement que l'existence d'un tel seuil est indémontrable, cette hypothèse est donc imprudente ;

- en refusant d'admettre que les risques diminuent avec le niveau des expositions, on pourrait postuler que la moindre des expositions est associée à un risque intolérable et en conclure que seule l'interdiction de l'utilisation de l'amiante est envisageable : il s'agit d'une proposition de gestion des risques et non de quantification de ceux-ci ;

- on peut, enfin, postuler que les risques sont certainement décroissants avec le niveau des expositions, et extrapoler aux expositions ≤ 1 f/ml la forme de dépendance du risque sur le niveau des expositions observée aux expositions ≥ 1 f/ml.

C'est cette dernière méthode d'estimation qui a été adoptée pour les agents cancérigènes dont l'utilisation est si largement répandue et essentielle sur le plan économique (benzène, radiations ionisantes, amiante) qu'on n'a pas adopté la règle simple et prudente de l'interdiction (comme on l'a fait pour de nombreux cancérigènes, comme la β naphthylamine, par exemple). Cette méthode est l'estimation incertaine la plus plausible dans l'état actuel des connaissances, c'est donc celle que nous avons adoptée dans le cadre du présent rapport.

L'utilisation de cette extrapolation pourra, dans l'avenir, être remise en cause :

- si des connaissances expérimentales permettent d'objectiver solidement l'existence d'un seuil d'innocuité et de situer la valeur de ce seuil,

- si des connaissances épidémiologiques révèlent que dans certaines conditions, des expositions à l'amiante inférieures à 1 f/ml sont associées de

façon « consistante » à des risques de cancer du poumon ou de mésothéliome plus importants que ne le laissait penser l'extrapolation des « fortes » aux « faibles » expositions.

3.8.2. Risques estimés aux niveaux de référence actuels de la réglementation française

Les estimations de risque qui sont présentées dans les tableaux 10 et 11 ont été calculées pour 10 000 personnes exposées, elles indiquent les nombres supplémentaires de cas de cancer du poumon (p) ou de mésothéliome (m) depuis le début des expositions jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition continue (40h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) à l'amiante en fonction des âges auxquels ont commencé et se sont terminées les expositions et en fonction du niveau de celles-ci (0,01 f/ml ou 0,025 f/ml).

Il existe des incertitudes majeures sur les effectifs de la population qui sont exposés à différentes concentrations de fibres d'amiante, sur le nombre d'heures par an pendant lesquelles ont lieu ces expositions, sur l'ancienneté et sur la durée de ces expositions. Il est donc impossible, à ce jour, de traduire ces estimations pour 10 000 personnes exposées en nombres de cas attribuables au niveau national. Pour pouvoir élaborer de telles estimations il faut déterminer la répartition statistique de la population française dans les différentes catégories d'exposition à l'amiante qui sont *a priori* envisageables et sont caractérisées par le niveau des expositions, leur ancienneté et leur durée (nombre d'heures annuelles et nombre d'années d'exposition). En utilisant les coefficients de proportionnalité appropriés, on pourra utiliser les estimations fournies par les tableaux 10 et 11 pour élaborer une estimation du nombre de cas de cancer du poumon et de mésothéliomes dus aux expositions à l'amiante en France. La même démarche générale peut être adoptée pour toute autre population d'intérêt.

Le tableau 12 présente les estimations de risque supplémentaire de décès par cancer (cancer du poumon + mésothéliome) calculées à différents niveaux d'exposition (de 1 f/ml à 0,000 1 f/ml) et pour deux situations d'expositions « continues » (40h/sem. x 48 sem./an = 1920 h/an) à des fibres d'amiante d'appellation commerciale « chrysotile » :

- une exposition professionnelle de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans à 0,1 f/ml,
- une exposition « passive » de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans à 0,025 f/ml.

On peut estimer que les risques supplémentaires de décès par cancer (du début des expositions à l'âge de 80 ans) correspondant à ces expositions sont de l'ordre :

- de la dizaine de % pour les expositions historiques élevées (10 f/ml),
- du % pour les expositions de l'ordre d'1 f/ml,

Tableau 12. Estimations des nombres supplémentaires de décès par cancer du poumon et mésothéliome jusqu'à l'âge de 80 ans attribuables à une exposition « continue » à l'amiante (40 h/sem. x 48 sem./an = 1920 h par an) en fonction du niveau des expositions (f/ml).

Niveau des expositions (f/ml)	Exposition de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans		Exposition de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
1	+ 3,1/100	+ 1,6/100	+ 6,0/100	+ 4,1/100
0,1	+ 3,1/1 000	+ 1,6/1 000	+ 6,0/1 000	+ 4,1/1 000
0,025	+ 0,8/1 000	+ 0,4/1 000	+ 1,5/1 000	+ 1,0/1 000
0,01	+ 3,1/10 000	+ 1,6/10 000	+ 6,0/10 000	+ 4,1/10 000
0,001	+ 3,1/100 000	+ 1,6/100 000	+ 6,0/100 000	+ 4,1/100 000
0,000 1	+ 3,1/1 000 000	+ 1,6/1 000 000	+ 6,0/1 000 000	+ 4,1/1 000 000

Remarques :

- (a) Chacune des cases de ce tableau correspond à une situation d'exposition hypothétique définie par le niveau des expositions (f/ml) et les âges en début et en fin d'exposition. Dans chaque case on a indiqué l'estimation du nombre supplémentaire de décès par cancer du poumon ou mésothéliome pour le nombre spécifié de personnes exposées : par exemple une exposition à 1 f/ml de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans correspond à un risque supplémentaire de + 3,1 décès pour 100 hommes exposés.
- (b) Les estimations qui apparaissent dans ce tableau doivent être considérées comme des *ordres de grandeur* : compte tenu de l'inexistence de connaissances certaines sur les risques de cancer encourus aux niveaux d'exposition inférieurs à 1 f/ml, elles ont été établies par extrapolation à partir des modèles qui s'ajustent de façon satisfaisante aux risques observés dans une quinzaine de cohortes professionnelles présentant des expositions moyennes allant de 2 à 250 f/ml. Ces modèles sont définis par les paramètres suivants : $K_p = 0,01$; $K_m = 1,0 \times 10^{-6}$; $\beta = 3,0$; $t_0 = 10$ ans.
- (c) Pour estimer les risques de cancer du poumon et de mésothéliome liés aux expositions à l'amiante dans une population particulière à partir de ces chiffres, il faut :
 - disposer d'estimations du nombre des personnes de cette population qui se trouvent effectivement dans chacune des situations d'exposition envisageables,
 - utiliser des facteurs de proportionnalité adéquats en fonction du niveau des expositions et du nombre d'heures d'exposition par année.
- (d) Les nombres de décès par cancer du poumon ou mésothéliome attendus jusqu'à l'âge de 80 ans pour une population de 10 000 personnes sont de 513 pour les hommes et de 69 pour les femmes, les estimations données ci-dessus correspondent aux nombres supplémentaires de décès qui viennent s'ajouter à ces nombres attendus du fait de l'exposition à l'amiante envisagée.

– du % pour des expositions aux niveaux de référence de la réglementation française actuelle s'ils étaient rencontrés de façon continue pendant toute la vie professionnelle (de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans) ou de l'âge de 5 ans à l'âge de 65 ans.

Ces risque sont élevés. Il est bien clair que la fixation de valeurs de référence réglementaires (0,1 f/ml pour les expositions professionnelles et 0,025 f/ml pour les expositions « passives ») garanti qu'une fraction importante des personnes potentiellement exposées le sont en fait à des niveaux nettement inférieurs à ces valeurs de référence et pendant des périodes de temps limitées (tant du point de vue du nombre d'années d'exposition que de celui du nombre annuel d'heures d'exposition). Il n'en est pas moins certain que nombre de personnes le sont aussi à des niveaux plus élevés, pendant de longues période de temps.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ACHESON ED, GARDNER MJ, PIPPARD EC, GRIME LP. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos : a 40-year follow-up. *Br J Ind Med*. 1982, 39 : 344-348.

ACHESON ED, GARDNER MJ, WINTER PD, BENNETT C. Cancer in a factory using amosite asbestos. *Int J Epidemiol*. 1984, 13 : 3-10.

ALBIN M, JAKOBSSON K, ENGLANDER V, RANSTAN J, WELINDER H, WESTRUP C, MOLLER T. Mortality and cancer morbidity in a cohort of asbestos cement workers. In : Sixth International Pneumoconiosis Conference, September 1983, Bochum, West Germany. Verlag für neue Wissenschaft GmbH, Bremerhaven, West Germany 1984, 2 : 825-829.

ALIES-PATIN AM, VALLERON AJ. Mortality of workers in a French asbestos cement factory, 1940-82. *Br J Ind Med*. 1985, 42 : 219-225.

ARMITAGE P, DOLL R. Stochastic models for carcinogenesis. In : *Proceedings of the fourth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*. Neyman J (Ed). Berkeley, CA. University of California Press. 1961, 19-37.

ARMSTRONG BK, DE KLERK NH, MUSK AW, HOBBS MST. Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia. *Br J Ind Med*. 1988, 45 : 5-13.

BERRY G. Mortality and cancer incidence of workers exposed to chrysotile asbestos in the friction-products industry. *Ann Occup Hyg*. 1994, 38 : 539-546.

BERRY G, NEWHOUSE ML. Mortality of workers manufacturing friction materials using asbestos *Br J Ind Med*. 1983, 40 : 1-7.

BERRY G, NEWHOUSE ML, ANTONIS P. Combined effects of asbestos and smoking on mortality from lung cancer and mesothelioma in factory workers. *Br J Ind Med*. 1985, 42 : 12-18.

BRESLOW NE, DAY NE. Statistical methods in cancer research Volume II - The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications n° 82 Lyon International Agency for Research on Cancer. 1987, pp 232-270.

BROWN DP, DEMENT JM, WAGNER JK. Mortality patterns among miners and millers occupationally exposed to asbestiform talc. In : *Dusts and Disease : Proceedings of the conference on occupational exposures to fibrous and particulate dust and their extension into the environment*. Lemen R, Dement JM (Eds). Pathotox Publishers, Forest Park, IL 1979, 317-324.

CLEMMESSEN J, HJALGRIM-JENSEN S. Cancer incidence among 5,686 asbestos-cement workers followed from 1943 through 1976. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1981, 5 : 15-23.

CONSUMER PRODUCT SAFETY COMMISSION : *US Report to the US Consumer product safety commission by the chronic hazard advisory panel on asbestos Directorate for Health Sciences*. US Consumer Product Safety Commission, Washington, DC 1983.

DE KLERK NH, ARMSTRONG BK, MUSK AW, HOBBS MS. Cancer mortality in relation to measures of occupational exposure to crocidolite at Wittenoom Gorge in Western Australia. *Br J Ind Med*. 1989, **46** : 529-536.

DEMENT JM, HARRIS RL JR, SYMONS MJ, SHY C. Exposures and mortality among chrysotile asbestos workers. Part I. Exposure estimates. *Am J Ind Med*. 1983a, **4** : 399-419.

DEMENT JM, HARRIS RL JR, SYMONS MJ, SHY C. Exposures and mortality among chrysotile asbestos workers. Part II. Mortality. *Am J Ind Med*. 1983b, **4** : 421-433.

DEMENT JM, HARRIS RL, SYMONS MJ, SHY C. Estimates of dose-response for respiratory cancer among chrysotile asbestos textile workers. In : *Inhaled particles V*, Oxford, Walton WH (Ed). Pergamon Press, 1982, 869-83.

DOLL R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med*. 1955, **12** : 81-86.

DOLL R, PETO J. Asbestos : effects on health of exposure to asbestos. Health and Safety Commission, Her Majesty's Stationary Office, London, England 1985, 1-58.

ELMES P. Mesotheliomas and chrysotile. *Ann Occup Hyg*. 1994, **38** : 547-553, 415.

ELMES PC, SIMPSON MJ. Insulation workers in Belfast : A further study of mortality due to asbestos exposure (1940-75). *Br J Ind Med*. 1977, **34** : 174-180.

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

FINKELSTEIN MM. Analysis of the exposure-response relationship for mesothelioma among asbestos-cement factory workers. *Ann NY Acad Sci*. 1991, **643** : 85-89.

FINKELSTEIN MM. Mortality among employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Am Rev Respir Dis*. 1984, **129** : 754-61.

FINKELSTEIN MM. Mortality among long term employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Br J Ind Med*. 1983, **40** : 138-144.

GARDNER MJ, SARACCI R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. *IARC Sci Publ*. 1989, 375-397.

GARDNER MJ, WINTER PD, PANNETT B, POWELL CA. Follow up study of workers manufacturing chrysotile asbestos cement products. *Br J Ind Med*. 1986, **43** : 726-732.

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

- HENDERSON VL, ENTERLINE PE. Asbestos exposure : Factors associated with excess cancer and respiratory disease mortality. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 117-126.
- HUGHES JM. Human evidence : Lung cancer mortality risk from chrysotile exposure. *Ann Occup Hyg.* 1994, **38** : 555-560, 415-416.
- HUGHES JM, WEILL H. Asbestos exposure - quantitative assessment of risk. *Am Rev Respir Dis.* 1986, **133** : 5-13.
- HUGHES JM, WEILL H, HAMMAD YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med.* 1987, **44** : 161-174.
- HUNCHAREK M. Asbestos and cancer : epidemiological and public health controversies. *Cancer Invest.* 1994, **12** : 214-222.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man : International Agency for Research on Cancer Lyon 1977, Vol 14.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans : *Overall evaluations of carcinogenicity : An updating of IARC Monographs Vol 1 to 42.* International Agency for Research on Cancer Lyon 1987, Suppl 7.
- INSERM. Statistiques des causes médicales de décès. Lion J, Hatton F, Maguin P, Maujol L. Editions INSERM 1993.
- JONES JSP, SMITH PG, POOLEY FD, BERRY G, SAWLE GW, WIGNALL BK, MADELEY RJ, AGGARWAL A. The consequences of exposure to asbestos dust in a wartime gas-mask factory. In : *Biological effects of mineral fibres.* Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publications N°30. 1980, **2** : 637-653.
- KLEINFELD M, MESSITE J, ZAKI MH. Mortality experience among talc workers : A follow-up study. *J Occup Med.* 1974, **16** : 345-349.
- KOLONEL LN, HIROHATA T, CHAPPELL BV, VIOLA FV, HARRIS DE. Cancer mortality in a cohort of naval shipyard workers in Hawaii : Early findings. *JNCI.* 1980, **64** : 739-743.
- KREWSKI D, GODDARD MJ, ZIELINSKI JM. Dose-response relationships in carcinogenesis. In : *Mechanisms of carcinogenesis in risk identification.* Vainio H, Magee P, McGregor, McMichael AJ (Eds). IARC Scientific Publications. 1992, n° 116, pp 579-599.
- LACQUET LM, VAN DER LINDEN L, LEPOUTRE J. Roentgenographic lung changes, asbestosis and mortality in a Belgian asbestos cement factory. In : *Biological effects of mineral fibres.* Wagner JC, Davis W (Eds) IARC Scientific Publication N°30 International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 1980, **2** : 783-793.
- LAMM SH, LEVINE MS, STARR JA, TIREY SL. Analysis of excess lung cancer risk in short term employees. *Am J Epidemiol.* 1988, **127** : 1202-1209.
- LE GALES C. Model for evaluation of occupational mortality related to asbestos (the case of the asbestos industry in France between 1950 and 1980). *Rev Epidemiol Santé Publique.* 1984, **32** : 122-133.

MANCUSO TF, EL-ATTAR AA. Mortality pattern in a cohort of asbestos workers. *J Occup Med.* 1967, 9 : 147-162.

MCDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile asbestos friction products plant. *Br J Ind Med.* 1984, 41 : 151-157.

MCDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile textile plant. *Br J Ind Med.* 1983a, 40 : 361-367.

MCDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American factory using chrysotile, amosite and crocidolite in mainly textile manufacturing. *Br J Ind Med.* 1983b, 40 : 368-374.

MCDONALD AD, MCDONALD JC. Mesothelioma after crocidolite exposure during gas mask manufacture. *Environ Res.* 1978, 17 : 340-346.

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

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

MCDONALD JC, LIDDELL FD, DUFRESNE A, MCDONALD AD. The 1891-1920 birth cohort of Québec chrysotile miners and millers, mortality 1976-1988. *Br J Ind Med.* 1993, 50 : 1073-1081.

MCDONALD JC, LIDDELL FDK. Mortality in canadian miners and millers exposed to chrysotile. *Ann NY Acad Sci.* 1979, 330 : 1-9.

MCDONALD JC, LIDDELL FDK, GIBBS GW, EYSSEN GE, MCDONALD AD. Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-1975. *Br J Ind Med.* 1980, 37 : 11-24.

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

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

MENEGOUZ F, GROSCLAUDE P, ARVEUX P, HENRY-AMAR M, SCHAEFFER P, RAVERDY N, DAURES JP. Incidence du mésothéliome dans les registres des cancers français : Estimations France entière. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 1996, 12 : 57-58.

MEURMAN LO, KIVILUOTO R, HAKAMA M. Mortality and morbidity among the working population of anthophyllite asbestos miners in Finland. *Br J Ind Med.* 1974, 31 : 105-112.

MEURMAN LO, PUKKALA E, HAKAMA M. Incidence of cancer among anthophyllite asbestos miners in Finland. *Occup Environ Med.* 1994, 51 : 421-425.

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

NEWHOUSE ML, BERRY G. Predictions of mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers. *Br J Ind Med*. 1976, **33** : 147-151.

NEWHOUSE ML, BERRY G, WAGNER JC. Mortality of factory workers in east London 1933-80. *Br J Ind Med*. 1985, **42** : 4-11.

NEWHOUSE ML, SULLIVAN KR. A mortality study of workers manufacturing friction materials : 1941-86. *Br J Ind Med*. 1989, **46** : 176-179.

NICHOLSON WJ. Airborne asbestos health assessment update. US Environmental Protection Agency, EPA-600/8-84/003F. Office of Health and Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1986.

NICHOLSON WJ. Case study 1 : Asbestos : the TLV approach. *Ann NY Acad Sci*. 1976, **271** : 152-169.

NICHOLSON WJ. Comparative dose-response relationships of asbestos fiber types : magnitudes and uncertainties. *Ann NY Acad Sci*. 1991, **643** : 74-84.

NICHOLSON WJ, SELIKOFF IJ, SEIDMAN H, LILIS R, FORMBY P. Long-term mortality experience of chrysotile miners and millers in Thetford Mines, Quebec. *Ann NY Acad Sci*. 1979, **330** : 11-21.

OHLSON CG, HOGSTEDT C. Lung cancer among asbestos cement workers A Swedish cohort study and a review. *Br J Ind Med*. 1985, **42** : 397-402.

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

ONTARIO ROYAL COMMISSION (ORC). *Report of the royal commission on matters of health and safety arising from the use of asbestos in Ontario*. Ontario Ministry of the Attorney General, Toronto, Ontario, Canada 1984, Vol 3.

PETO J. Lung cancer mortality in relation to measured dust levels in an asbestos textile factory. In : *Biological effects of mineral fibers*. Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publication N° 30, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1980a, **2** : 829-836.

PETO J. The incidence of pleural mesothelioma in chrysotile asbestos textile workers. In : *Biological effects of mineral fibers*. Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publication N° 30, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1980b, 703.

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

PETO J, SEIDMAN H, SELIKOFF IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers : implications for models of carcinogenesis and risk assessment. *Br J Cancer*. 1982, 45 : 124-135.

PIOLATTO G, NEGRI E, LA VECCHIA C, PIRA E, DECARLI A, PETO J. An update of cancer mortality among chrysotile asbestos mining in Balangero, northern Italy. *Br J Ind Med*. 1990, 47 : 810-814.

PUNTONI R, VERCELLI M, MERLO F, VALERIO F, SANTI L. Mortality among shipyard workers in Genoa, Italy. *Ann NY Acad Sci*. 1979, 330 : 353-377.

RAFFEN E, LYNGE E, JUEL K, KORSGAARD B. Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark. *Br J Ind Med*. 1989, 46 : 90-96.

ROBINSON C, LEMEN R, WAGNER JK. Mortality patterns, 1940-75, among workers employed in an asbestos textile friction and packing products manufacturing facility. In : *Dusts and Disease : Proceedings of the conference on occupational exposures to fibrous and particulate dust and their extension into the environment*. Lemen R, Dement JM. (Eds). Pathotox Publishers, Forest Park, IL 1979, 131-143.

ROSSITER CE, COLES RM. HM Dockyard, Devonport : 1947 mortality study. In : *Biological effects of mineral fibres*. Wagner JC, Davis W (Eds). IARC Scientific Publications N° 30. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 1980, 2 : 713-721.

RUBINO GF, PIOLATTO G, NEWHOUSE ML, SCANSETTI G, ARESINI GA, MURRAY R. Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balangero mine, Northern Italy. *Br J Ind Med*. 1979, 36 : 187-194.

SANDEN Å, JARVHOLM B, LARSSON S, THIRINGER G. The risk of lung cancer and mesothelioma after cessation of asbestos exposure : A prospective cohort study of shipyard workers. *Eur Respir J*. 1992, 5 : 281-285.

SARACCI R. Asbestos and lung cancer : an analysis of the epidemiological evidence on the asbestos-smoking interaction. *Int J Cancer*. 1977, 20 : 323-331.

SEIDMAN H. Short-term asbestos work exposure and long-term observation. In : *Docket of current rulemaking for revision of the asbestos (dust) standard*. US Department of labor, Occupational Safety and Health Administration, Washington, DC, 1984.

SEIDMAN H, SELIKOFF IJ, HAMMOND EC. Short term asbestos work exposure and long term observation. *Ann NY Acad Sci*. 1979, 330 : 61-90.

SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, SEIDMAN H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Ann NY Acad Sci*. 1979, 330 : 91-116.

THOMAS HF, BENJAMIN IT, ELWOOD PC, SWEETNAM PM. Further follow-up study of workers from an asbestos cement factory. *Br J Ind Med*. 1982, 39 : 273-276.

VAINIO H, BOFFETTA P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scand Work Environ Health*. 1994, 20 : 235-242.

VALLERON AJ, BIGNON J, HUGHES JM, HESTERBERG TW, SCHNEIDER T, BURDETT GJ, BROCHARD P, HEMON D. Low dose exposure to natural and man made fibres and the risk of cancer : towards a collaborative European epidemiology. *Br J Ind Med*. 1992, 49 : 606-614.

WEILL H, HUGHES JM. Asbestos as a public health risk : disease and policy. *Ann Rev Public Health*. 1986, 7 : 171-192.

WEILL H, HUGHES JM, WAAGENSPACK C. Influence of dose and fiber type on respiratory malignancy risk in asbestos cement manufacturing. *Am Rev Respir Dis*. 1979, 120 : 345-354.

WEISS W, HUGHES JM. Mortality of a cohort exposed to chrysotile asbestos. *J Occup Med*. 1977, 19 : 737-740.

WIGNALL BK, FOX AJ. Mortality of female gas mask assemblers. *Br J Ind Med*. 2, 39 : 34-38.