

12 EFFETS NON CANCÉREUX. MANIFESTATIONS CLINIQUES	292
A - ASBESTOSE	292
1. Données expérimentales	292
1.1. Expérimentation animale	292
1.2. Etudes in vitro	293
2. Données anatomo-cliniques chez l'homme	293
2.1. Anatomopathologie	293
2.2. Signes cliniques	295
2.3. Signes radiologiques	296
2.3.1. Radiographie pulmonaire standard	296
2.3.2. Scanner thoracique	298
2.4. Exploration fonctionnelle respiratoire	299
2.4.1. Altération de la capacité vitale	299
2.4.2. Trouble ventilatoire obstructif	299
2.4.3. Evolution des anomalies fonctionnelles	300
3. Relation entre cancer du poumon et asbestose pulmonaire .	300
3.1. Données animales	300
3.2. Données chez l'homme	301
B - FIBROSES PLEURALES D'ORIGINE ASBESTOSIQUE ...	302
1. Généralités	302
1.1. Fibroses pleurales diffuses et atélectasies rondes	302
1.1.1. Pleurésies asbestosiques bénignes	302
1.1.2. Epaisissements pleuraux diffus	304
1.1.3. Atélectasies par enroulement ou atélectasies rondes (AR)	303
1.2. Plaques pleurales pariétales	303
2. Pronostic des lésions pleurales non tumorales de l'amiante .	304
2.1. Retentissement fonctionnel de la fibrose pleurale asbestosique	304
2.1.1. Epaisissements pleuraux diffus	305
2.1.2. Plaques pleurales	305
2.1.3. Mécanismes des anomalies fonctionnelles respiratoires	305
2.2. Plaques pleurales et cancer du poumon	306
2.3. Plaques pleurales et cancer des séreuses.	308
Références bibliographiques	308

12

Effets non cancéreux. Manifestations cliniques

- A - ASBESTOSE

L'asbestose, fibrose pulmonaire provoquée par l'inhalation d'amiante, est une affection bien documentée, tant à partir des modèles expérimentaux que par les données anatomo-cliniques et épidémiologiques recueillies chez l'homme.

1. Données expérimentales

1.1. Expérimentation animale

Que ce soit après instillation intra-trachéale ou par inhalation d'amiante, les lésions d'asbestose ont pu être observées dans une grande diversité d'espèces animales telles que le rat (Davis *et al.*, 1978, Vorwald *et al.*, 1951, Wagner *et al.*, 1974), le cobaye (Filipenko *et al.*, 1985, Vorwald *et al.*, 1951, Wright *et al.*, 1977), le hamster (Kimizuka *et al.*, 1987), la souris (Adamson *et al.*, 1987b, Bozelka *et al.*, 1983) et le mouton (Bégin *et al.*, 1983).

Toutes les principales variétés d'amiante (chrysotile, amosite, crocidolite, anthophyllite et trémolite) sont susceptibles de provoquer de telles lésions chez l'animal, avec chaque fois une relation dose effet confirmée (Rogli *et al.*, 1992a).

Les premières lésions de l'asbestose surviennent, dès les premières heures après l'exposition, au niveau des bifurcations des conduits alvéolaires : accumulation de macrophages activés par la présence de fibres d'amiante, avec prolifération des fibroblastes.

En cas d'exposition chronique à l'amiante, l'évolution se fait vers une alvéolite fibrosante (Bégin *et al.*, 1983, Bégin *et al.*, 1981, Brody *et al.*, 1981, Chang *et al.*, 1988) initialement péri-bronchiolaire puis plus diffuse. Ce processus fibrogène se prolongeant du fait de la persistante des fibres dans le tissu interstitiel pulmonaire se traduit, sur le plan biochimique, par un accroissement du contenu pulmonaire en collagène et élastine (Hirano *et al.*, 1988).

La dimension des fibres conditionne l'importance de la réaction fibrogène de l'appareil respiratoire : la toxicité particulière des fibres longues, par rapport aux fibres courtes est confirmée par plusieurs modèles expérimentaux (Adamson *et al.*, 1987a, Adamson *et al.*, 1987b, Davis *et al.*, 1986). Le diamètre des fibres semble intervenir plutôt par le biais de son incidence sur leur diamètre aérodynamique équivalent, et donc sur leur pénétration dans les voies respiratoires (Lee, 1985).

L'état de surface, tant en ce qui concerne la surface spécifique des fibres (Lippman, 1988) que les charges électriques de surface (Davis *et al.*, 1988) est également un facteur important de nocivité.

La nocivité des fibres de crocidolite n'apparaît pas sensiblement différente de celle de l'amiante chrysotile, à concentration égale de fibres de même longueur, dans un modèle expérimental chez le mouton (Sébastien *et al.*, 1990).

Enfin, chez le mouton, la rétention pulmonaire d'amiante est inégale d'un animal à l'autre, dans des conditions identiques d'exposition, et s'avère significativement plus importante chez ceux qui développent une fibrose pulmonaire ultérieure que chez les autres. Ceci souligne l'importance des facteurs individuels de susceptibilité au risque d'asbestose (Bégin *et al.*, 1990, Bégin *et al.*, 1986, Bégin *et al.*, 1989a, Bégin *et al.*, 1989b).

Par ailleurs, l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire de moutons exposés à l'amiante chrysotile met en évidence un effet-seuil vis-à-vis de la fibrose pulmonaire liée à amiante (Bégin *et al.*, 1987). Chez ces animaux, la poursuite d'une exposition au chrysotile, même à des concentrations de seulement 10 % de celles qui provoquent la fibrose, suffit à entretenir une alvéolite macrophagique et à polynucléaires, et à induire une progression de la fibrose (Bégin *et al.*, 1991).

1.2. Etudes in vitro

Le pouvoir cytotoxique des fibres d'amiante vis-à-vis d'une grande variété de cellules et de tissus a été largement démontré in vitro, et conditionne les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu dans le développement de la fibrose. Ces données sont développées ailleurs (voir chapitre 11).

2. Données anatomo-cliniques chez l'homme

2.1. Anatomopathologie

Les lésions d'asbestose chez l'homme reproduisent des aspects comparables à ceux que révèle l'expérimentation animale.

Bégin *et al.* (1993) distinguent la réaction à une exposition prolongée en situation de faible rétention (lorsque les mécanismes d'épuration de l'appareil

respiratoire sont efficaces) d'une part, et en situation de forte rétention d'autre part. Dans le premier cas, les lésions restent limitées au niveau des bifurcations des bronchioles périphériques : afflux de macrophages et réaction inflammatoire locale éventuellement suivie de lésions cicatricielles fibrotiques. En situation de forte rétention, l'accumulation plus marquée de macrophages et neutrophiles aboutit à une alvéolite fibrosante puis à une fibrose pulmonaire concernant préférentiellement les zones inférieures des poumons.

L'atteinte pulmonaire est hétérogène, surtout au début, et les lésions les plus sévères concernent habituellement les régions sous-pleurales et les septa interalvéolaires proches des bronchioles. Des zones de destruction emphysema-teuse pulmonaire de type centrolobulaire ne sont pas rares.

La fibrose pulmonaire peut se voir à l'œil nu sur le poumon, sous forme de stries grisâtres sur les lobes inférieurs. La progression des lésions donne lieu à des aspects cicatriciels plus grossiers tandis que le poumon, infiltré de colla-gène, devient plus lourd, peu extensible. L'association de lésions pleurales asbestosiques avec des lésions pulmonaires est fréquente mais non constante. (Roggli *et al.*, 1992b).

Selon l'extension et la sévérité des lésions, une classification a été proposée par le « College of American Pathologists » et le NIOSH en 1982 (Craighead *et al.*, 1982) :

- Grade 0 : absence de fibrose péribronchiolaire
- Grade 1 : fibrose limitée aux parois d'au moins une bronchiole respira-toire et à la rangée des alvéoles immédiatement adjacents.
- Grade 2 : fibrose s'étendant aux canaux alvéolaires et aux alvéoles situés au-delà de la première rangée contiguë, tout en laissant persister des zones alvéolaires intactes entre deux bronchioles adjacentes.
- Grade 3 : épaissement fibreux de tous les alvéoles situés entre 2 bron-chioles adjacentes.
- Grade 4 : fibrose ajoutant au grade 3 la formation de cavités parenchy-mateuses de diamètre supérieur à celui des alvéoles et réalisant l'aspect macroscopique et radiologique en rayon de miel.

Selon la proportion de bronchioles respiratoires atteintes, 3 degrés d'exten-sion sont décrits :

Degré A : atteinte bronchiolaire sporadique.

Degré B : atteinte bronchiolaire fréquente mais concernant moins de 50 % des bronchioles.

Degré C : atteinte de plus de 50 % des bronchioles.

Si ces lésions sont aisément différenciées de celles que l'on observe dans la silicose, elles n'ont pas de caractère histologique très spécifique et peuvent être constatées lors de l'exposition à d'autres particules minérales, ou ressem-bler à certaines formes de fibroses pulmonaires médicamenteuses ou primiti-ves. C'est la présence de concentrations significatives d'amiante dans le tissu pulmonaire qui confère à cette fibrose un caractère évocateur d'asbestose.

Les lésions pulmonaires surviennent généralement à la suite d'expositions prolongées à des concentrations atmosphériques assez importantes d'amiante de tous types : chrysotile, amosite, crocidolite ou autres. Bien que les données ne soient pas toutes concordantes sur ce point, la charge pulmonaire en amiante (pour l'amiante chrysotile comme pour les amphiboles) paraît corrélée avec la sévérité de la fibrose asbestosique chez les travailleurs exposés (Roggli *et al.*, 1992c).

Churg *et al.* (1989) observent une proportion croissante de fibres courtes dans le parenchyme pulmonaire de mineurs de chrysotile, en fonction du degré de fibrose. Ceci pourrait signifier que les fibres courtes jouent un rôle dans le développement de la fibrose. Cependant, la fibrose en elle-même retarde la clairance pulmonaire des particules et son impact a des chances d'être maximum sur les fibres les mieux épurées, c'est-à-dire les courtes. L'observation de Churg peut donc s'expliquer aussi par l'effet fibrosant des seules fibres longues. Chez les mineurs de chrysotile du Québec, cet auteur (Churg *et al.*, 1993b) a observé que la fibrose pulmonaire (comme d'ailleurs le mésothéliome malin et la fibrose des voies aériennes) était liée à une concentration pulmonaire élevée en trémolite. Le même auteur, chez des sujets exposés aux amiantes chrysotile et amosite en chantiers navals, confirme que la fibrose pulmonaire est liée à une forte rétention pulmonaire d'amosite mais pas au degré de rétention de l'amiante chrysotile ou trémolite (Churg *et al.*, 1994). En comparant l'intensité de la réaction fibreuse pulmonaire locale avec le type de fibre retenu dans le poumon au même site, il en déduit que l'amiante chrysotile serait moins fibrogène que les amphiboles, la différence étant toutefois peu marquée. Il est cependant difficile de conclure qu'il existe un effet différent selon le type d'amiante à partir des données de concentrations pulmonaires en fibres, car on sait que le chrysotile est éliminé des poumons beaucoup plus rapidement que les fibres d'amphiboles, et que la charge pulmonaire en fibres n'est pas un marqueur valide de l'exposition à l'amiante sur une longue période. On reprendra cette discussion plus loin, à propos du rôle respectif du chrysotile et des amphiboles vis-à-vis du risque de cancer (voir chapitre 10).

2.2. Signes cliniques

Beaucoup de sujets atteints d'asbestose sont asymptomatiques. Pour d'autres, après une période cliniquement muette, les premiers symptômes de l'asbestose apparaissent progressivement sous forme d'une dyspnée à l'effort et d'une toux sèche.

Les signes physiques comportent l'apparition de râles crépitants initialement perçus à l'auscultation à la fin de l'inspiration et aux bases pulmonaires, puis s'étendent progressivement à l'ensemble de l'inspiration et à l'ensemble du thorax. L'analyse informatisée des bruits auscultatoires permettrait d'améliorer la sensibilité et la spécificité de l'examen clinique par la mise en évidence de râles crépitants de milieu et fin d'inspiration bien corrélés avec les données du scanner en haute résolution (Al Jarad *et al.*, 1993).

Dans les formes sévères, la dyspnée s'aggrave de plus en plus, et l'insuffisance respiratoire peut évoluer vers une hypoxémie permanente, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et éventuellement au décès.

L'hypocratisme digital est une manifestation rare et tardive de la maladie.

2.3. Signes radiologiques

2.3.1. Radiographie pulmonaire standard

Aspect radiographique de l'asbestose

L'asbestose se manifeste par un syndrome interstitiel qui accentue très progressivement la trame vasculaire pulmonaire : petites opacités irrégulières et plutôt linéaires observées surtout aux bases pulmonaires, dont le nombre s'accroît avec la sévérité de l'atteinte interstitielle. Certaines formes évoluées se caractérisent par des images plus épaisses délimitant des espaces clairs, prenant l'aspect dit « en rayon de miel ».

Un tel syndrome interstitiel, isolé, n'est nullement spécifique d'une asbestose, mais sa constitution lente, sa prédominance basale, et surtout son association (inconstante) aux manifestations pleurales d'exposition à l'amiante, sont évocatrices.

Une atteinte préférentielle des lobes supérieurs, quoique rare, est possible (Hillerdal, 1990).

Standardisation de l'interprétation des radiographies

La classification internationale des pneumoconioses proposée par le B.I.T. (International Labour Office 1980) permet de standardiser la lecture des clichés tant en ce qui concerne la forme des petites opacités, observées sur un cliché standard de face, qu'en ce qui concerne leur nombre.

Selon la largeur des petites opacités, on utilise les lettres s, t, u, avec les conventions suivantes :

s = largeur n'excédant pas environ 1,5 mm

t = largeur comprise approximativement entre 1,5 mm et 3 mm

u = largeur comprise approximativement entre 3 mm et 10 mm

Selon l'abondance des petites opacités, la détermination de la catégorie attribuée au cliché se fait par comparaison avec les clichés types fournis par le B.I.T.

On décrit ainsi une échelle d'abondances à 12 degrés reflétant une progression continue depuis l'absence de petites opacités jusqu'à la catégorie la plus avancée : 0/-, 0/0, 0/1, 1/0, 1/1, 1/2, 2/1, 2/2, 2/3, 3/2, 3/3, 3/+ .

Pour décrire l'étendue des anomalies, une grille schématisant six zones radiologiques pulmonaires (supérieure, médiane et inférieure, droites et gauches) est utilisée.

Limites de la radiographie pulmonaire standard

Il est clair cependant qu'une asbestose histologiquement confirmée peut parfaitement être radiographiquement muette, notamment lorsque les lésions pulmonaires d'asbestose sont encore discrètes. Rockoff *et al.* (1988) et Gefter *et al.* (1988) estiment que 10 à 20 % des asbestoses seraient ainsi méconnues, même avec la méthode BIT de lecture.

Un diagnostic d'asbestose peut être porté à tort, notamment lorsqu'existent des images pleurales qui peuvent gêner l'interprétation (Gefter *et al.*, 1988).

La constatation de petites opacités interstitielles pulmonaires compatibles avec une asbestose est plus fréquente chez les sujets fumeurs que chez les non fumeurs. Ce « facteur tabac » n'a pas de conséquence dans une population non exposée aux particules minérales (Castellan *et al.*, 1985). Il doit cependant être pris en compte lors de l'étude de populations professionnellement exposées à l'amiante, où le tabagisme paraît intervenir de façon synergique avec cette exposition dans le développement de petites opacités parenchymateuses (Barnhart *et al.*, 1990, Becklake, 1991, Blanc, 1991, Delclos *et al.*, 1990, Ducatman *et al.*, 1990, Kilburn *et al.*, 1992, Welch *et al.*, 1994). Il semble que cet effet du tabagisme, d'ampleur modérée et de physiopathologie incertaine, soit plus parlant en cas d'image interstitielle de faible degré (Hnizdo *et al.*, 1988).

L'âge et l'obésité seraient des facteurs moins déterminants dans l'apparition de petites opacités interstitielles (Sluis-Cremer *et al.*, 1989a).

La lecture des radiographies standard, même selon la méthode de lecture proposée par le BIT, n'est enfin pas exempte de variations intra-lecteurs et inter-lecteurs, mais elle reste, malgré ses limites, et compte tenu du coût du scanner, un outil irremplaçable pour le dépistage de l'asbestose (Becklake, 1991, McLoud, 1992).

Evolution des images radiographiques d'asbestose

Même plus de 20 ans après une exposition intense mais brève à l'amiante amphibole, la progression des images interstitielles a pu être confirmée (Cookson *et al.*, 1986b, Ehrlich *et al.*, 1992).

Chez les mineurs d'amiante amphibole, suivis sur 8 ans, l'évolution des petites opacités vers l'aggravation se poursuit sans grande différence chez les sujets qui ont cessé toute exposition, et chez ceux qui continuent d'être exposés. Cette aggravation se manifeste également chez des sujets « faiblement » exposés (durée d'exposition < 5 ans et/ou moins de 5 fibres/ml années) (Sluis-Cremer 1991) comme si une progression inexorable était la règle, dès lors qu'une dose initiale suffisante est atteinte.

Chez les ouvriers de l'amiante-ciment essentiellement exposés au chrysotile, la même constatation a été faite lors d'un suivi radiologique de 5 ans : aggravation comparable selon la poursuite ou non de l'exposition. (Finkelstein *et al.*, 1984).

2.3.2. Scanner thoracique

Sans améliorer la spécificité des images pulmonaires (Bergin *et al.*, 1994), sauf en révélant éventuellement de discrètes lésions pleurales asbestosiques méconnues sur le cliché standard, le scanner thoracique accroît la sensibilité du dépistage de l'asbestose (Lynch, 1995). Il doit être réalisé en coupes millimétriques et en haute résolution.

Sémiologie tomодensitométrie

A côté des images évoluées, bien précisées par le scanner, différentes images d'asbestose débutante ont ainsi été décrites : épaissement des septa interlobulaires, lignes courtes intra-lobulaires (« centri lobular cores ») ou sous-pleurales, lignes curvilinéaires sous-pleurales, images en rayon de miel, bandes parenchymateuses, et opacités parenchymateuses en verre dépoli (Gamsu *et al.*, 1995, Staples 1992).

Les études de corrélation entre aspect tomодensitométrie et anatomo-pathologie sont limitées. Elles confirment la relation entre les lésions débutantes de fibrose sous-pleurale et les aspects d'opacités punctiformes ou ramifiées de même localisation. L'image de ligne curvilinéaire sous-pleurale paraît résulter de la confluence de lésions de fibrose péri-bronchiolaire, tandis que l'aspect en verre dépoli est plutôt en rapport avec l'épaississement des parois alvéolaires et des septa interlobulaires (Akira *et al.*, 1990, Gamsu *et al.*, 1995). Traduisant autant l'œdème que la fibrose, l'aspect de verre dépoli serait plus fréquent dans les fibroses interstitielles pulmonaires primitives que dans l'asbestose. Les bandes parenchymateuses, en revanche, concerneraient plutôt la pathologie de l'amiante mais ne seraient pas strictement équivalentes aux lésions interstitielles diffuses de l'asbestose (Al Jarad *et al.*, 1992a, Gamsu *et al.*, 1995).

Ont été décrits également des aspects de densité gravi-dépendante sous-pleurale, peu spécifiques, et la présence possible de nodules sous-pleuraux, ainsi que de distorsions de l'architecture des lobules pulmonaires secondaires (Al Jarad *et al.*, 1992a, Gamsu *et al.*, 1995, Lynch 1995).

Intérêts et limites du scanner

La meilleure sensibilité du scanner thoracique, par rapport à la radiographie pulmonaire standard, pour le diagnostic de l'asbestose est confirmée par tous les auteurs, et les différentes anomalies tomодensitométriques attribuées à l'asbestose s'avèrent, dans diverses études, corrélées tantôt à des paramètres d'altération fonctionnelle respiratoire, tantôt à des paramètres d'exposition (Aberle *et al.*, 1988, Neri *et al.*, 1994, Oksa *et al.*, 1994). Cependant de telles images, dans leurs formes débutantes, peuvent être observées chez des sujets exposés à l'amiante mais indemnes de toute altération fonctionnelle respiratoire. La question de leur signification pathologique et pronostique reste alors posée, et peut avoir une conséquence médico-légale éventuellement importante (McLoud 1995).

D'autre part, il n'existe pas actuellement de méthode standardisée pour l'interprétation du scanner, même si des scores tomодensitométriques sont proposés (Al Jarad *et al.*, 1992b, Gamsu *et al.*, 1995), et si certaines techniques telles que les estimations automatisées de densité pulmonaire paraissent prometteuses pour une évaluation objective du degré d'atteinte interstitielle (Hartley *et al.*, 1994).

Enfin une image normale en tomодensitométrie haute résolution n'exclut pas la possibilité d'une asbestose histologique (Gamsu *et al.*, 1995)

L'influence du tabagisme sur l'image interstitielle ne paraît pas aussi évidente sur l'examen tomодensitométrique que sur la radiographie standard (McLoud 1995), mais ceci reste à confirmer. Un avantage du scanner est de révéler et de quantifier l'emphysème centro-lobulaire, non exceptionnel lorsque le tabagisme s'associe à l'exposition asbestosique.

2.4. Exploration fonctionnelle respiratoire

La fibrose pulmonaire liée à l'inhalation d'amiante se traduit, dans les formes évoluées, par une réduction des volumes pulmonaires, une altération de la diffusion de l'oxyde de carbone et, plus précocement, par une diminution des compliances pulmonaires (Browne 1994).

2.4.1. Altération de la capacité vitale

Dans une importante étude transversale d'ouvriers de l'isolation, très souvent porteurs d'images radiologiques interstitielles (image $\geq 1/0$ chez 60 % des sujets) l'altération de la capacité vitale s'avère proportionnelle au degré de fibrose pulmonaire estimé selon le BIT, après ajustement sur le tabagisme (Miller *et al.*, 1992). Ceci a été observé également chez des ouvriers de la production d'amiante chrysotile ayant beaucoup moins souvent d'images interstitielles (Becklake *et al.*, 1970), dans une cohorte d'ouvriers du bâtiment exposés à l'amiante (Robins *et al.*, 1988), et dans une cohorte d'ouvriers de la construction navale et du bâtiment (Kilburn *et al.*, 1989).

Mais ces études révèlent qu'une atteinte de la CVF (capacité vitale fonctionnelle) est souvent déjà présente chez les sujets à radiographie pulmonaire normale.

Par ailleurs, lorsque des anomalies pleurales bénignes sont associées au syndrome interstitiel, la sévérité de l'atteinte de la CVF serait accrue (Miller *et al.*, 1994).

En général, aucune différence fonctionnelle significative ne distingue les degrés 0/1 comparés à 1/0.

Enfin le tabagisme est un facteur aggravant l'altération de la CVF (Miller *et al.*, 1992).

2.4.2. Trouble ventilatoire obstructif

Un trouble ventilatoire obstructif portant sur le rapport VEMS/CVF (volume expiratoire maximum seconde /CVF) et sur le débit expiratoire maximum

25-75, accompagne aussi les atteintes radiologiques pulmonaires. Comme la diminution de la CVF, il est plus marqué chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, et plus important lorsque des lésions pleurales (surtout diffuses) sont associées à l'atteinte interstitielle pulmonaire (Kennedy *et al.*, 1991, Kilburn *et al.*, 1991, Miller *et al.*, 1994). Cependant, il paraît concerner plutôt les atteintes de faible degré, et disparaît pour les degrés d'atteinte radiologique plus importants, la diffusion de la fibrose s'exprimant alors plus par une restriction des volumes (Miller *et al.*, 1992).

L'interprétation du trouble ventilatoire obstructif périphérique observé chez les travailleurs de l'amiante est controversée : il peut en effet être l'expression directe des lésions asbestosiques péri-bronchiolaires précoces, mais il s'intègre également dans les conséquences bronchiolaires non spécifiques de l'exposition aux aérocontaminants particulaires et gazeux de toutes sortes, présents dans l'environnement professionnel ou extra-professionnel (et notamment tabagique).

2.4.3. Evolution des anomalies fonctionnelles

Les études fonctionnelles respiratoires longitudinales portent généralement sur des périodes de suivi relativement limitées et ne fournissent pas de données très convaincantes sur la relation entre les paramètres d'exposition à l'amiante et le degré de décroissance annuelle des principaux paramètres fonctionnels (Jones *et al.*, 1989).

Il semble cependant que les sujets atteints d'une fibrose pulmonaire radiologiquement confirmée ont une diminution annuelle de la CVF et/ou du VEMS plus importante que les sujets à radiographie pulmonaire normale (Nakadate 1995, Rom 1992, Schwartz *et al.*, 1994).

3. Relation entre cancer du poumon et asbestose pulmonaire

Cette interrogation pose non seulement des problèmes mécanistiques mais également des problèmes socio-économiques et médico-légaux, dans la mesure où dans certains pays, le cancer du poumon n'est indemnisé comme maladie professionnelle chez des travailleurs antérieurement exposés à l'amiante que s'il est associé à une asbestose pulmonaire et/ou pleurale.

3.1. Données animales

Davis et Cowie (1990) ont fait une revue de la plupart des études chez les rongeurs où l'inhalation de différents types de fibres avait provoqué des tumeurs pulmonaires. Dans toutes ces études un certain degré de fibrose

pulmonaire a été noté et l'intensité de la fibrose était compatible avec la notion d'une dose. Les études RCC récentes par inhalation chez le rat où la fibrose pulmonaire histologique était quantifiée au moyen de l'échelle de Wagner ont apporté des données quantitatives très significatives : les tumeurs pulmonaires n'étaient observées que chez les animaux où il existait déjà des lésions histologiques de fibrose pulmonaire plus ou moins avancée (McConnell, 1994). Cette association ou séquence événementielle entre fibrose et cancer pulmonaire a été également observée chez les rongeurs exposés expérimentalement par inhalation à la silice (Pairon *et al.*, 1991).

Si de telles études chez les rongeurs exposés aux fibres minérales (bien que non construites pour vérifier cette hypothèse) ont apporté de forts arguments en faveur de liens pathogéniques séquentiels entre inflammation alvéolaire-fibrose interstitielle-cancer pulmonaire, les données biologiques susceptibles de conforter cette hypothèse sont encore assez limitées.

Néanmoins, certains résultats expérimentaux pourraient expliquer cette chronologie, la fibrogenèse étant associée à la libération par le macrophage alvéolaire de différents médiateurs pro-inflammatoires (PDGF, TGF- β) impliqués dans une succession d'événements moléculaires susceptibles de favoriser une prolifération tumorale de cellules épithéliales bronchiques et pulmonaires déjà transformées (Rom *et al.*, 1991, Mossman, 1994, Donaldson *et al.*, 1993).

Comme les fibres d'amiante se comportent *in vitro* comme un carcinogène complet, on peut admettre qu'elles sont capables d'initier un cancer au niveau des cellules pulmonaires, la réaction fibrosante et les cofacteurs cancérogènes comme la fumée de cigarette ne faisant qu'amplifier et accélérer les étapes de la cancérisation pulmonaire.

3.2. Données chez l'homme

Les données chez l'homme concernant les relations entre asbestose pulmonaire et cancer du poumon sont assez contradictoires (Bignon *et al.*, 1991). Classiquement, on considérait que le cancer du poumon ne survenait que chez les sujets atteints d'asbestose pulmonaire, comme si celle-ci était une condition préalable indispensable à la cancérogenèse pulmonaire (Kipen *et al.*, 1987, Hughes et Weill, 1991). Ceci est vrai pour les cohortes anciennes où les niveaux élevés d'exposition généraient habituellement une fibrose pulmonaire radiologiquement identifiable. Plusieurs études ont remis en question ce postulat. Ainsi, dans une cohorte de travailleurs d'amiante textile étudiée par Peto *et al.* (1985), le seuil d'exposition cumulée à l'amiante exprimée en fibres/ml x années pour la survenue du cancer du poumon était nettement inférieur à ce qu'il est pour l'asbestose pulmonaire clinique (râles crépitants). Plus récemment, Wilkinson *et al.* (1995) ont montré que chez des sujets exposés à l'amiante le cancer du poumon pouvait s'observer sans fibrose pulmonaire radiologique préalable. Il faut cependant faire une réserve, car toutes les études disponibles souffrent de la faiblesse du diagnostic de fibrose

pulmonaire, reposant essentiellement sur la classification radiologique du Bureau International du Travail, BIT). Seules pourraient aider à mieux comprendre ce problème la tomodensitométrie thoracique et/ou une étude anatomopathologique minutieuse des pièces d'exérèse pulmonaire à distance du siège de la tumeur pulmonaire.

- **B - FIBROSES PLEURALES D'ORIGINE ASBESTOSIQUE**

1. Généralités

Deux types de fibrose pleurale doivent être distingués à la fois sur le plan anatomique et sur le plan physiopathologique : les épaissements pleuraux diffus et leurs lésions d'accompagnement d'une part, les épaissements circonscrits ou plaques fibrohyalines d'autre part. Cette distinction est également justifiée sur le plan clinique car le retentissement fonctionnel est différent.

1.1. Fibroses pleurales diffuses et atélectasies rondes

Ce cadre regroupe des affections pleuro-parenchymateuses qui sont plus rares que les plaques pleurales fibrohyalines.

1.1.1. Pleurésies asbestosiques bénignes

Il s'agit de pleurésies exsudatives subaiguës, peu fréquentes dans l'ensemble, qui s'observent chez les travailleurs exposés à l'amiante dans environ 5 % des cas (Gaensler *et al.*, 1971, Hillerdal *et al.*, 1987, Stephens *et al.*, 1987). Elles surviennent volontiers chez des sujets jeunes, 10 à 15 ans après le début de l'exposition à l'amiante. Elles sont fréquemment asymptomatiques, assez souvent récidivantes et parfois à bascule. Elles peuvent laisser derrière elles une symphyse pleurale, responsable d'un trouble ventilatoire restrictif (Lilis *et al.*, 1988).

1.1.2. Epaissements pleuraux diffus

Les épaissements pleuraux diffus sont caractérisés sur le plan anatomique par une atteinte initiale de la plèvre viscérale avec souvent secondairement une symphyse des deux feuillets pleuraux. Ils réalisent un épaissement tissulaire non spécifique constitué de collagène dense et de cellules inflammatoires diverses, avec disparition du revêtement mésothélial. Leur siège concerne le plus souvent les zones postéro-inférieures du thorax, avec une

extension possible vers les principales scissures (Craighead *et al.*, 1982, Greenberg, 1992) Ils succèdent habituellement à des pleurésies bénignes, peu abondantes et peu symptomatiques, donc volontiers méconnues (Epler *et al.*, 1982, McLoud *et al.*, 1985) et sont souvent associés à une fibrose parenchymateuse sous pleurale (Becklake, 1982, Stephens *et al.*, 1987). Volontiers unilatéral, l'épaississement, lorsqu'il est consécutif à un épanchement, s'étend dans l'angle costo-phrénique.

1.1.3 Atélectasies par enroulement ou atélectasies rondes (AR)

Cette anomalie pleuro-parenchymateuse, décrite initialement par Blesovsky (1966) en association avec l'exposition à l'amiante, se caractérise anatomiquement par une lésion dense, arrondie, d'allure tumorale, réalisée par une atélectasie sous-pleurale. Si la plupart des AR observées actuellement sont associées à une exposition évidente à l'amiante, certaines AR ont été décrites en l'absence de rétentio pulmonaire significative d'amiante (ce qui n'exclut pas l'existence d'une exposition antérieure à l'amiante).

Le caractère bénin de cette lésion est difficile à préciser avec les seules données radiologiques, même avec l'aide de la scanographie thoracique. Elle est souvent confondue avec un cancer périphérique, le diagnostic étant corrigé à l'intervention chirurgicale avec examen anatomo-pathologique extemporané. Certains critères radiologiques devraient permettre un diagnostic préopératoire, notamment à partir de la scanographie. Les critères proposés par Gevenois *et al.* (1991) sont les suivants :

- masse parenchymateuse arrondie ou ovale au contact de la plèvre ;
- épaississement pleural au contact d'une opacité arrondie ;
- angle aigu entre la masse parenchymateuse et la paroi.

Par ailleurs, le parenchyme voisin est souvent modifié avec des bandes fibreuses ou des aspects en « pieds de corneille ».

Plusieurs aspects morphologiques sur la tomodensitométrie à haute résolution doivent suggérer la bénignité : image d'enroulement ou en forme de lentille ou de queue de comète, perte de volume, et contiguïté avec un épaississement pleural diffus accompagné d'un comblement de l'angle costo-diaphragmatique (Gevenois *et al.*, 1991). La présence de ces signes très suggestifs et le suivi régulier des patients doivent permettre d'éviter une thoracotomie ou une thoroscopie.

1.2. Plaques pleurales pariétales

Ce sont les lésions pleurales les plus fréquemment observées en relation avec l'amiante. Il s'agit de plages circonscrites de tissu conjonctif riche en collagène fortement hyalinisé (plaques fibrohyalines) qui ont tendance à se calcifier secondairement. De couleur blanche, ivoire ou gris perle, elles siègent presque exclusivement sur le feuillet pariétal de la plèvre, encore que des

plaques du feuillet viscéral aient été décrites au niveau des scissures interlobaires. Leur épaisseur varie de quelques millimètres à un centimètre ou plus. Elles sont habituellement bilatérales. Elles se distribuent parallèlement aux arcs costaux. Leurs sièges de prédilection sont : la paroi thoracique postérieure et latérale entre la 5^{ème} et la 8^{ème} côte ; la paroi thoracique antéro-latérale entre la 3^{ème}, et la 5^{ème} côte ; le diaphragme dans sa portion centrale, à la jonction musculo-tendineuse. Elles respectent les sommets et les sinus costo-diaphragmatiques. Rares sur la plèvre médiastinale, elles siègent parfois sur la surface pleurale du péricarde.

Les mécanismes physiopathologiques demeurent en grande partie hypothétiques. Tous les types d'amiante peuvent être associés à la formation de plaques pleurales, mais plus fréquemment les amphiboles. Elles surviennent environ 15 ans après le début de l'exposition à l'amiante ; leur fréquence et leur densité radiologique augmentent avec le temps écoulé depuis le début de l'exposition, comme si la dose cumulée jouait un rôle. Néanmoins, les plaques pleurales, quelle que soit leur évolution (hyalinose ou calcification), ne sont pas corrélées avec l'intensité, la fréquence ou la durée de l'exposition à l'amiante, ni avec la charge alvéolaire en amiante.

Les plaques pleurales sont souvent difficiles à identifier sur la radiographie thoracique standard, surtout à la période initiale, avant toute calcification. De faux aspects peuvent être réalisés par les insertions musculaires et par la graisse sous-pleurale (Sargent *et al.*, 1984). L'utilisation d'incidences obliques n'est pas recommandée, car elle est responsable de faux positifs, mis en évidence au moyen de la tomodensitométrie (Ameille *et al.*, 1993). On voit donc l'intérêt, pour leur dépistage, de la tomodensitométrie qui, de plus, permet de différencier plaques pleurales et épaissements pleuraux diffus.

Sur les radiographies thoraciques standard de face, la classification internationale du Bureau International du Travail distingue les épaissements circonscrits (correspondant aux plaques pleurales) des épaissements diffus (correspondant aux symphyses pleurales). Ces derniers sont en général associés à un comblement des culs de sac pleuraux correspondants.

2. Pronostic des lésions pleurales non tumorales de l'amiante

2.1. Retentissement fonctionnel de la fibrose pleurale asbestosique

Il importe de distinguer le retentissement fonctionnel des plaques et celui des épaissements diffus. Malheureusement les études publiées ne permettent pas toujours d'évaluer indépendamment le retentissement des unes et des autres. D'autre part les critères radiologiques retenus par les auteurs pour différencier plaques pleurales et épaissements pleuraux diffus varient d'une

publication à l'autre, en raison des imprécisions de la classification BIT 1980 des radiographies de pneumoconioses, s'agissant des lésions pleurales.

2.1.1. Épaississements pleuraux diffus

Toutes les études traitant de la fonction ventilatoire de sujets présentant un épaississement pleural diffus montrent que ce type de fibrose pleurale est associé à une diminution des volumes pulmonaires (Mc Gavin *et al.*, 1984, Wright *et al.*, 1980, Miller *et al.*, 1983, Rosenstock *et al.*, 1988, Schwartz *et al.*, 1990a), y compris lorsque les facteurs de confusion sont pris en compte : fibrose parenchymateuse (Rosenstock *et al.*, 1988, Schwartz *et al.*, 1990a), âge et tabagisme (Schwartz *et al.*, 1990a). Une diminution de la compliance pulmonaire est une conséquence également observée (Valkila *et al.*, 1995). Le retentissement fonctionnel peut être très important (Miller *et al.*, 1983), mais ne paraît pas s'aggraver nécessairement avec les années (Yates *et al.*, 1996).

2.1.2. Plaques pleurales

Le retentissement fonctionnel des plaques pleurales est beaucoup plus controversé. Pour certains les plaques seraient le simple témoin d'une exposition passée à l'amiante et n'indiqueraient pas d'altération des paramètres ventilatoires (Ohlson *et al.*, 1984, 1985, Marcus *et al.*, 1987). En revanche de nombreuses publications, notamment les plus récentes, objectivent une réduction significative, quoique faible, de la capacité vitale chez les travailleurs porteurs de plaques pleurales (Rosenstock *et al.*, 1988, Schwartz *et al.*, 1990, Hjolrtsberg *et al.*, 1988, Hedenstierna *et al.*, 1981, Britton, 1982, Fridiricksson *et al.*, 1991, Kilburn *et al.*, 1990, Bourbeau *et al.*, 1990, Lilis *et al.*, 1991). Selon Schwartz *et al.* (1990a), le retentissement fonctionnel des plaques pleurales serait deux fois moins important que celui des épaississements pleuraux diffus.

2.1.3. Mécanismes des anomalies fonctionnelles respiratoires

Deux hypothèses principales, non exclusives l'une de l'autre, ont été proposées pour expliquer les anomalies fonctionnelles associées à l'existence d'une fibrose pleurale (Schwartz 1991).

La première est celle d'une « inflammation » parenchymateuse et/ou d'une asbestose inapparente sur le cliché thoracique en incidence postéro-antérieure.

Dans les études concernant le retentissement fonctionnel de la fibrose pleurale asbestosique, l'intégrité du parenchyme pulmonaire n'est établie que par l'enregistrement des petites opacités, conformément à la classification BIT 1980 des radiographies de pneumoconiose (ILO, 1980). Or, la comparaison des données anatomiques et radiologiques a montré que les radiographies thoraciques méconnaissent fréquemment des fibroses parenchymateuses (Kippen *et al.*, 1987, Gaensler *et al.*, 1972). De nombreuses fibroses parenchymateuses, inapparentes sur un cliché standard ont également été objectivées par

des examens tomodensitométriques en haute résolution (Gevenois *et al.*, 1994, Staples *et al.*, 1989, Al Jarad *et al.*, 1993, Neri *et al.*, 1994).

L'hypothèse d'une fibrose parenchymateuse inapparente est étayée par le fait que dans certaines études, l'amputation des volumes pulmonaires est associée à une diminution de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone (Oliver *et al.*, 1988, Fridiricksson *et al.*, 1991) ou de la compliance statique (Fridiricksson *et al.*, 1991). De plus, des lavages broncho-alvéolaires réalisés chez des patients porteurs d'une fibrose pleurale, en apparence isolée sur le cliché thoracique, ont révélé l'existence d'une alvéolite lymphocytaire témoignant d'une atteinte du poumon profond (Wallace *et al.*, 1989, Schwartz *et al.*, 1990b).

La seconde invoque la responsabilité directe de la fibrose pleurale par limitation de l'expansion pulmonaire et augmentation du travail ventilatoire.

En faveur de cette hypothèse on peut retenir le fait que dans plusieurs études, une corrélation inverse significative a été démontrée :

- d'une part, entre la capacité vitale et la taille des lésions pleurales évaluée par leur étendue et leur épaisseur sur le cliché thoracique en incidence postéro-antérieure (Schwartz *et al.*, 1990a, Bourbeau *et al.*, 1990, Broderick *et al.*, 1992) ;

- d'autre part, entre la capacité pulmonaire totale et le volume de la fibrose pleurale calculé à partir de la reconstruction tridimensionnelle des images obtenues par tomodensitométrie haute résolution chez 29 patients (Schwartz *et al.*, 1993).

2.2. Plaques pleurales et cancer du poumon

L'analyse des relations entre plaques pleurales et cancer du poumon suscite plusieurs interrogations :

- Les sujets porteurs de plaques pleurales asbestosiques ont-ils un risque accru de cancer bronchique comparativement à des sujets non exposés ?

- Si oui, les sujets porteurs de plaques pleurales asbestosiques isolées (c'est-à-dire sans fibrose pulmonaire décelable par les examens radiographiques) ont-ils un risque accru de cancer bronchique comparativement à des sujets non exposés ?

- A exposition identique à l'amiante, les sujets porteurs de plaques pleurales ont-ils un risque accru de cancer bronchique comparativement aux sujets indemnes de plaques ?

Une revue critique de la littérature de langue anglaise faite par Weiss (1993) consacrée à l'étude des relations plaques pleurales-cancer pulmonaire a été publiée. Six études de cohortes, 4 études cas-témoins et 3 études autopsiques ont été analysées.

Parmi les 6 études de cohortes, deux révèlent une surmortalité significative par cancer bronchique chez des ouvriers de chantiers navals britanniques

porteurs de plaques comparativement à la population de référence. Les facteurs de confusion et notamment le tabagisme ne sont pas pris en compte dans ces 2 études. Par ailleurs, l'état du parenchyme pulmonaire n'est pas mentionné dans l'étude de Fletcher (cf Weiss, 1993). Les 4 autres études de cohorte n'objectivent pas de surmortalité significative par cancer pulmonaire chez les sujets porteurs de plaques sans atteinte parenchymateuse. Parmi les 4 études cas-témoins analysées, seule celle réalisée par Hillerdal (1980) en Suède, montre une prévalence significativement plus grande de plaques chez les cas (cancer) que chez les témoins. Malheureusement aucun facteur de confusion (âge, sexe, tabac) n'est contrôlé. Aucune des 3 études autopsiques analysées par Weiss n'apporte d'arguments en faveur d'un excès de cancer chez les porteurs de plaques pleurales.

Deux publications non analysées par Weiss doivent également être mentionnées :

- L'étude de Harber (Harber *et al.*, 1987) diffère des autres études cas-témoins car les cas et les témoins étaient exposés à l'amiante. Ils provenaient d'une cohorte de travailleurs exposés à l'amiante, le plus souvent dans des chantiers navals. Cas (cancer) et témoins (absence de cancer) ont été appariés individuellement sur l'âge, la race, le statut tabagique, le nombre de paquets-années et la durée d'exposition à l'amiante. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes quant à la présence de plaques pleurales. Le petit nombre de patients limite la portée de cette étude.

- L'étude de Hillerdal (Hillerdal, 1994) concerne une cohorte de 1596 hommes du comté d'Upsala en Suède porteurs de plaques pleurales diagnostiquées à l'occasion d'un dépistage systématique. Une exposition professionnelle à l'amiante a été retrouvée par l'interrogatoire chez 88,7 % des sujets. Au cours du suivi de la cohorte (16369 personnes-années), 50 cancers bronchiques ont été diagnostiqués alors que 32,1 cas étaient attendus après prise en compte du tabagisme (O/E = 1,6 ; IC 95 % : 1,16 - 2,05). Chez les sujets indemnes de fibrose parenchymateuse radiologique, 41 cancers bronchiques ont été observés contre 28,2 attendus (O/E : 1,4 ; IC 95 % : 1,04 - 1,97). Chez les sujets ayant des signes radiologiques de fibrose parenchymateuse (petites opacités $\geq 1/6$), 9 cancers bronchiques ont été observés contre 3,9 attendus (O/E : 2,3 ; IC 95 % : 1,05 - 4,38).

Au total :

- Lorsque l'on considère des populations non sélectionnées de sujets porteurs de plaques pleurales incluant des sujets présentant des signes radiologiques de fibrose pulmonaire, un excès de cancer bronchique est parfois observé (Fletcher, 1972).

- En l'absence de fibrose pulmonaire décelable sur la radiographie thoracique, les études de cohorte publiées (Kiviluoto, 1979, Hughes *et al.*, 1991, Sanden *et al.*, 1992, Partanen *et al.*, 1992), à l'exception notable de celle de Hillerdal (1994), ne confirment pas l'hypothèse d'un risque accru de cancer bronchique comparativement à la population générale.

- A exposition à l'amiante comparable, il n'est pas démontré que les sujets porteurs de plaques présentent un excès de risque de cancer bronchique par rapport à des sujets indemnes de plaques (Harber *et al.*, 1987).

Toutefois, aucune des études mentionnées n'est exempte de reproches sur le plan méthodologique (Weiss, 1993, Smith, 1994). Aucune conclusion définitive ne peut être formulée en l'absence d'études comparant l'incidence des cancers bronchiques dans des groupes de patients porteurs de plaques pleurales, versus des groupes contrôle sans plaque pleurale, appariés sur l'exposition à l'amiante, l'âge et les habitudes tabagiques, en l'absence de signes radiologiques de fibrose parenchymateuse (Epstein, 1984).

2.3. Plaques pleurales et cancer des séreuses

Des tumeurs malignes prenant naissance à partir du revêtement cellulaire mésothélial tapissant la surface des séreuses, pleurale, péricardique et péritonéale, ont été obtenues chez les rongeurs avec toutes les variétés d'amiante, et également avec d'autres fibres (ériorite, fibres céramiques) à la fois par inhalation et par inoculation intraséreuse. En cas d'exposition par inhalation, il paraît de plus en plus acquis que la translocation de fibres au niveau de la plèvre ou du péritoine est l'étape initiale nécessaire au développement de ce type de tumeurs. Pour certains, chez les rongeurs et particulièrement chez le hamster après exposition par inhalation, la fibrose sous mésothéliale serait un préalable au développement du mésothéliome. L'inoculation intrapéritonéale de fibres minérales chez les rongeurs induit en général un granulome macrophagique et fibroblastique au contact d'amas de fibres avec, dans quelques cas, des foyers de tissu conjonctif fibreux sous mésothélial. Quant aux possibles relations entre fibrose et mésothéliome dans ce modèle non physiologique, les extrapolations aux situations *in vivo* chez l'homme ne sont pas interprétables (Collier *et al.*, 1994).

Chez l'homme, la fibrose pleurale est fréquemment observée en relation avec l'exposition à l'amiante. On ne dispose cependant pas de données épidémiologiques permettant d'associer une fibrose pleurale à un risque accru de mésothéliome de la plèvre.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABERLE D, GAMSU G, RAY C. High-Resolution CT of Benign Asbestos-Related Diseases : Clinical and Radiographic Correlation. *AJR*. 1988, 151 : 883-891.

ADAMSON IYR, BOWDEN DH. Response of mouse lung to crocidolite asbestos. I. Minimal fibrotic reaction to short fibres. *J Pathol*. 1987a, 152 : 99-107.

ADAMSON IYR, BOWDEN DH. Response of mouse lung to crocidolite asbestos. II. Pulmonary fibrosis after long fibres. *J Pathol*. 1987b, 152 : 109-117.

AKIRA M, YOKOYAMA K, YAMAMOTO S, HIGASHIHARA T, MORINAGA K, KITA N, MOTIMOTA S, IKEZOE J, KOZUKA T. Asbestosis : high resolution CT-Pathologic correlation. *Radiology*. 1990, **176** : 389-394.

AL JARAD N, STRICKLAND B, BOTHAMLEY G, LOCK S, LOGAN-SINCLAIR R, RUDD RM. Diagnosis of asbestosis by a time expanded wave form analysis, auscultation and high resolution computed tomography : a comparative study. *Thorax*. 1993, **48** : 347-353.

AL JARAD N, STRICKLAND B, PEARSON MC, RUBENS MB, RUDD RM. High resolution computed tomographic assessment of asbestosis and cryptogenic fibrosing alveolitis : a comparative study. *Thorax*. 1992a, **47** : 645-650.

AL JARAD N, WILKINSON P, PEARSON MC, RUDD RM. A new high resolution computed tomography scoring system for pulmonary fibrosis, pleural disease, and emphysema in patients with asbestos related disease. *Br J Ind Med*. 1992b, **49** : 73-84.

AMEILLE J, BROCHARD P, BRECHOT JM, PASCANO T, CHERIN A, RAIX A, FREDY M, BIGNON J. Pleural thickening : a comparison of oblique chest radiographs and high-resolution computed tomography in subjects exposed to low levels of asbestos pollution. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993, **64** : 545-548.

BARNHART S, THORNQUIST M, OMENN GS, GOODMAN G, FEIGL P, ROSENSTOCK L. The Degree of roentgenographic parenchymal opacities attributable to smoking among asbestos-exposed subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990, **141** : 1102-1106.

BECKLAKE MR, FOURNIER-MASSEY G, MCDONALD JC, SIEMIATYCKI J, ROSITER CE. Lung function in relation to chest radiographic changes in Quebec asbestos workers. *Bull Physiopathol Respir*. 1970, **6** : 637-659.

BECKLAKE MR. Asbestos related diseases of the lungs and pleura. Current Clinical issue. *Am Rev Respir Dis*. 1982, **126** : 187-194.

BECKLAKE MR. The epidemiology of asbestosis. In : *Mineral fibers and health*, Liddell D, MILLER K (EDS). CRC PRESS, BOCA RATON, FL, 1991, PP 103-119.

BEGIN R, CANTIN A, MASSE S. Influence of continued asbestos exposure on the outcome of asbestosis in sheep. *Exp Lung Res*. 1991, **17** : 971-984.

BEGIN R, CANTIN A, SEBASTIEN P. Chrysotile asbestos exposure can produce an alveolitis which limited fibrosing activity in a subset of high fibre-retainer susceptible sheep. *Eur Respir J*. 1990, **3** : 81-90.

BEGIN R, MASSE S, GROLEAU S, SEBASTIEN P. Asbestose et atteintes pleurales de l'asbeste. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France), Pneumologie. 6-039-U-10, 1993, 22p.

BEGIN R, MASSE S, ROLA-PLEZCZYNSKI M, BOCTOR M, DRAPEAU G. Asbestos exposure dose - bronchoalveolar milieu response in asbestos workers and the sheep model. *Drug Chem Toxicol*. 1987, **10** : 87-103.

BEGIN R, MASSE S, SEBASTIEN P. Alveolar dust clearance capacity as determinant of individual susceptibility to asbestosis : experimental observations. *Ann Occup Hyg.* 1989a, **33** : 279-282.

BEGIN R, MASSE S, SEBASTIEN P, BOSSE J, ROLA-PLESZCZYNSKI M, BOCTOR M, COTE Y, FABI D, DALLE D. Asbestos exposure and retention as determinants of airway disease and asbestos alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1986, **134** : 1176-1181.

BEGIN R, ROLA-PLESZCZYNSKI M, MASSE S, LEMAIRE I, SIROIS P, BOCTOR M, NADEAU D, DRAPEAU G, BUREAU MA. Asbestos induced injury in the sheep model. The initial alveolitis. *Environ Res.* 1983, **30** : 195-210.

BEGIN R, ROLA-PLESZCZYNSKI M, SIROIS P, LEMAIRE I, NADEAU D, BUREAU MA, MASSE S. Early lung events following low-dose asbestos exposure. *Environ Res.* 1981, **26** : 392-401.

BEGIN R, SEBASTIEN P. Excessive accumulation of asbestos fibre in the bronchoalveolar space may be a marker of individual susceptibility to developing asbestosis : experimental evidence. *Br J Ind Med.* 1989b, **46** : 853-855.

BERGIN CJ, CASTELLINO RA, BLANK N, MOSES L. Specificity of High-Resolution CT Findings in Pulmonary Asbestosis : Do Patients Scanned for Other Indications Have Similar Findings ? *AJR.* 1994, **163** : 551-555.

BIGNON J, BROCHARD P, VOISIN C. Occupational respiratory diseases. Diagnosis and recovery. *Rev Mal Respir.* 1990, **7** : R67-R186.

BLANC P. Cigarette Smoking, Asbestos, and Parenchymal Opacities Revisited. *Ann NY Acad Sci.* 1991, **643** : 133-141.

BLESOVSKY A. The folded lung. *Br J Dis Chest.* 1966, **60** : 19-22.

BOURBEAU J, ERNST P, CHROME J, ARMSTRONG B, BECKLAKE M. The relationship between respiratory impairment and asbestos-related pleural abnormality in an active work force. *Am Rev Respir Dis.* 1990, **142** : 837- 842.

BOZELKA BR, SESTINI P, GAUMER HR, HAMMADY, HEATHER CJ, SALVAGGIO JE. A murine model of asbestosis. *Am J Pathol.* 1983, **112** : 326- 337.

BRITTON MG. Asbestos pleural disease. *Br J Dis Chest.* 1982, **76** : 1-10.

BRODERICK ALJ, FUORTES JA, MERCHANT JA, GALVIN JR, SCHWARTZ DA. Pleural determinants of restrictive lung function and respiratory symptoms in an asbestos-exposed population. *Chest.* 1992, **101** : 684-691.

BRODY AR, HILL LH, ADKINS B, O'CONNOR RW. Chrysotile asbestos inhalation in rats : deposition pattern and reaction of alveolar epithelium and pulmonary macrophages. *Am Rev Respir Dis.* 1981, **123** : 670-679.

BROWNE K. Asbestos-related disorders. In *Occupational Lung Disorders*, Parkes WR (Ed). Butterworth Heinemann, 1994.

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

CHANG LY, OVERBY, BRODY AR, CRAPO JD. Progressive lung cell reaction and extracellular matrix production after a brief exposure to asbestos. *Am J Pathol.* 1988, 131 : 156-170.

CHURG A, VEDAL S. Fiber Burden and Patterns of Asbestos-related Disease in Workers with Heavy Mixed Amosite and Chrysotile Exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, 150 : 663-669.

CHURG A, WRIGHT JL, VEDAL S. Fiber burden and patterns of asbestos-related disease in chrysotile miners and millers. *Am Rev Respir Dis.* 1993, 148 : 25-31.

CHURG A, WRIGHT JL, DE PAOLI L, WIGGS B. Mineralogic correlates of fibrosis in chrysotile miners and millers. *Am Rev Respir Dis.* 1989, 139 : 891-896.

COLLIER CG, MORRIS KJ, LAUNDER KA, HUMPHREYS JA, MORGAN A, EASTES W, TOWNSEND S. The behavior of glass fibers in the rat following intraperitoneal injection. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1994, 20 : S89-S103.

COOKSON W, DE KLERK N, MUSK AW, GLANCY JJ, ARMSTRONG B, HOBBS MS. The natural history of asbestosis in former crocidolite workers of Witteboom gorge. *Am Rev Respir Dis.* 1986, 133 : 994-998.

CRAIGHEAD JF, ABRAHAM JL, CHURG A, GREEN F, KLEINERMAN J, PRATT PC, SEEMAYER TA, VALLYATHAN V, WEILL H. The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities : diagnostic criteria and proposed grading schema. *Arch Pathol Lab Med.* 1982, 106 : 544-596.

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

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

DAVIS JMG, BOLTON RE, DOUGLAS AN, JONES AD, SMITH T. Effects of electrostatic charge on the pathogenicity of chrysotile asbestos. *Br J Ind Med.* 1988, 45 : 292-299.

DAVIS JMG, COWIE HA. The relationship between fibrosis and lung cancer in experimental animals exposed to asbestos and other fibers. *Environ Health Perspect.* 1990, 88 : 305-309.

DELGLOS GL, WILSON RK, BRADLEY BL. Influence of Smoking on Radiographic Profusion and Pleural Changes in Asbestos-Exposed Subjects. *J Occup Med.* 1990, 32 : 577-581.

DONALDSON K, MILLER BG, SARA E, SLIGHT J, BROWN R. Asbestos fiber length-dependent detachment injury to alveolar epithelial cells *in vitro* : role of a fibronectin-binding receptor. *Int J Exp Pathol.* 1993, 74 : 243-250.

DUCATMAN AM, WITHERS BF, YANG WN. Smoking and Roentgenographic Opacities in US Navy Asbestos Workers. *Chest*. 1990, **97** : 810-813.

EHRlich R, LILIS R, CHAN E, NICHOLSON WJ, SELIKOFF IJ. Long term radiological effects of short term exposure to amosite asbestos among factory workers. *Br J Ind Med*. 1992, **49** : 268-275.

EPLER GR, MCLLOUD TC, GAENSLER EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA*. 1982, **247** : 617-622.

EPSTEIN DM. Pleural plaques. A marker for respiratory tract malignancy? *Chest*. 1984, **86** : 660-661.

FILIPENKO D, WRIGHT JL, CHURG A. Pathologic changes in the small airways of the guinea pig after amosite asbestos exposure. *Am J Pathol*. 1985, **119** : 273-278.

FINKELSTEIN M and VINGILIS J. Radiographic Abnormalities among Asbestos-Cement Workers. *Am Rev Respir Dis*. 1984, **129** : 17-22.

FLETCHER DE. Mortality study of shipyard workers with pleural plaques. *Br J Ind Med*. 1972, **29** : 142-145.

FRIDIRICKSSON HV, HEDENSTROM H, HILLERDAL G, MALMBERG P. Increased lung stiffness in persons with pleural plaques. *Eur J Respir Dis*. 1991, **62** : 412-424.

GAENSLER EA, CARRINGTON CB, COUTO RC, TOMASIAN A, HOFFMAN L, SMITH AA. Pathological, physiological and radiological correlations in the pneumoconiosis. *Ann NY Acad Sci*. 1972, **200** : 574-607.

GAENSLER EA, KAPLAN AI. Asbestos pleural effusion. *Ann Intern Med*. 1971, **74** : 178-191.

GAMSU G, SALMON CJ, WARNOCK ML, BLANC PD. CT Quantification of Interstitial Fibrosis in Patients with Asbestosis: A Comparison of Two Methods. *AJR*. 1995, **164** : 63-68.

GEFTER MD, WARREN B, EMILY F, CONANT MD. Issues and controversies in the plain-film diagnosis of asbestos-related disorders in the chest. *J Thorac Imag*. 1988, **3** : 11-28.

GEVENOIS PA, DE VUYST P, DEDEIRE S, COSAERT J, VANDE WEYER R, STRUYVON J. Conventional and high-resolution CT in asymptomatic asbestos-exposed workers. *Acta Radiologica*. 1994, **35** : 226-229.

GEVENOIS PA, DE VUYST P, VAN DE WEYER R. Tomodensitométrie des pathologies thoraciques de l'amiante. *Rev Im Med*. 1991, **3** : 471-480.

GREENBERG SD. Benign asbestos-related pleural diseases. In: *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*, Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds). Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992, pp 165-187.

HARBER P, MOHSENI FAR Z, OREN A, LEW M. Pleural plaques and asbestos-associated malignancy. *J Occup Med*. 1987, **29** : 641-644.

HARTLEY PG, GALVIN JR, HUNNINGHAKE GW, MERCHANT JA, YAGLA SJ, SPEAKMAN SB and SCHWARTZ DA. High-resolution CT-derived measures of lung density are valid indexes of interstitial lung disease. *J Appl Physiol.* 1994, **76** : 271-277.

Health Effects Institute Asbestos Research (HEI-AR) report : asbestos in public and commercial buildings : a literature review and synthesis of current knowledge. Health Effects Institute. Cambridge, Ma, 1991.

HEDENSTIERNA G, ALEXANDERSSON R, KOLMODIN-HEDMAN B, SZAMOSI A, TOLLQVIST J. Pleural plaques and lung function in construction workers exposed to asbestos. *Eur J Respir Dis.* 1981, **62** : 111-122.

HILLERDAL G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest.* 1994, **105** : 144-150.

HILLERDAL G. Pleural and parenchymal fibrosis mainly affecting the upper lung lobes in persons exposed to asbestos. *Respir Med.* 1990, **84** : 129-134.

HILLERDAL G. Pleural plaques and risk for cancer in the County of Uppsala. *Eur J Respir Dis,* 1980, **61** (suppl 107) : 111-117.

HILLERDAL G, ÖZESMI M. Benign asbestos pleural effusion : 73 exudates in 80 patients. *Eur J Respir Dis.* 1987, **71** : 113-121.

HIRANO S, ONO M, AIMOTO A. Functional and biochemical effects on rat lung following instillation of crocidolite and chrysotile asbestos. *J Toxicol Environ Health.* 1988, **24** : 27-39.

HNIZDO E, SLUIS-CREMER. Effect of Tobacco Smoking on the Presence of Asbestosis at Postmortem and on the Reading of Irregular Opacities on Roentgenograms in Asbestos-exposed Workers. *Am Rev Respir Dis.* 1988, **138** : 1207-1212.

HUGHES JM, WEILL H. Asbestosis as a precursor of asbestos-related lung cancer : results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med.* 1991, **48** : 229-233.

INTERNATIONAL LABOUR OFFICE. *Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis.* International Labour Office Occupational Safety and Health series n° 22-1980. Geneva Switzerland

JONES RN, DIEM JE, HUGHES JM, HAMMAD YY, GLINDMEYER HW, WEILL H. Progression of asbestos effects : a prospective longitudinal study of chest radiographs and lung function. *Br J Ind Med.* 1989, **46** : 97-105.

KENNEDY SM, VEDAL S, MULLER N, KASSAM A, CHAN-YEUNG M. Lung function and chest radiograph abnormalities among construction insulators. *Am J Ind Med.* 1991, **20** : 673-684.

KILBURN H, WARSHAW RH. Abnormal lung function associated with asbestos disease of the pleura, the lung, and both : a comparative analysis. *Thorax.* 1991, **46** : 33-38.

- KILBURN H, WARSHAW RH. Correlation of pulmonary functional impairment with radiographic asbestosis. *Am Rev Respir Dis.* 1989, **139** : A210.
- KILBURN H, WARSHAW RH. Severity of Pulmonary Asbestosis as Classified by International Labour Organisation Profusion of Irregular Opacities in 8749 Asbestos-Exposed American Workers. Those Who Never Smoked Compared With Those Who Ever Smoked. *Arch Intern Med.* 1992, **152** : 325-327.
- KILBURN KH, WARSHAW R. Pulmonary functional impairment associated with pleural asbestos disease. *Chest.* 1990, **98** : 965-972.
- KIMIZUKA G, WANG NS, HAYASHI Y. Physical and microchemical alterations of chrysotile and amosite asbestos in the hamster lung. *J Toxicol Environ Health.* 1987, **21** : 251-264.
- KIPEN HM, LILIS R, SUSUKI Y, VALCIUKAS JA, SELIKOFF IJ. Pulmonary histopathological evaluation. *Br J Ind Med.* 1987, **44** : 56-100.
- KIVILUOTO R, MEURMAN LO, HAKAMA M. Pleural plaques and neoplasia in Finland. *Ann NY Acad Sci.* 1979, **330** : 31-33.
- LEE KP. Lung response to particulates with emphasis on asbestos and other fibrous dusts. *CRC Crit Rev Toxicol.* 1985, **14** : 33-86.
- LILIS R, LERMAN Y, SELIKOFF IJ. Symptomatic benign pleural effusions among asbestos insulation workers : residual radiographic abnormalities. *Br J Ind Med.* 1988, **45** : 443-449.
- LILIS R, MILLER A, GODBOLD J, CHAN E, SELIKOFF IJ. Radiographic abnormalities in asbestos insulators : effects of duration from onset of exposure and smoling. Relationships of dyspnea with parenchymal and pleural fibrosis. *Am J Ind Med.* 1991, **20** : 1-15.
- LIPPMAN M. Asbestos exposure indices. *Environ Res.* 1988, **46** : 86-106.
- LYNCH DA. CT for Asbestosis : Value and Limitations. *AJR.* 1995, **164** : 69-71.
- MARCUS K, JARVHOLM BG, LARSSON S. Asbestos-associated lung effects in car mechanics. *Scand J Work Environ Health.* 1987, **13** : 252.
- MCCONNELL EE. Synthetic vitreous fibers- inhalation studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1994, **20** : S22-S34.
- MCGAVIN CR, SHEERS. Diffuse pleural thickening in asbestos workers : disability and lung function abnormalities. *Thorax.* 1984, **39** : 604-607.
- MCCLOUD TC. Conventional radiography in the diagnosis of asbestos-related disease. *Radiol Clin North Am.* 1992, **30** : 1177-1189.
- MCCLOUD TC. Question and Answer. *AJR.* 1995, **164** : 761-762.
- MCCLOUD TC, WOODS BO, CARRINGTON CB, EPLER GR, GAENSLER EA. Diffuse pleural thickening in asbestos-exposed population : prevalence and causes. *AJR.* 1985, **144** : 9-18.

MILLER A, LILIS R, GODBOLD J, CHAN E, SELIKOFF IJ. Relationship of pulmonary Function to radiographic interstitial fibrosis in 2,611 long-term asbestos insulators. *Am Rev Respir Dis*. 1992, **145** : 263-270.

MILLER A, LILIS R, GODBOLD J, CHAN E, WU X, SELIKOFF IJ. Spirometric impairments in long-term insulators. Relationships to duration of exposure, smoking and radiographic abnormalities. *Chest*. 1994, **105** : 175-182.

MILLER A, TEIRSTEIN AS, SELIKOFF IJ. Ventilatory failure due to asbestos pleuresy. *Am J Med*. 1983, **75** : 911-919.

MOSSMAN BT. Carcinogenesis and related cell and tissue responses to asbestos : a review. *Ann Occup Hyg*. 1994, **38** : 617-624.

NAKADATE T. Decline in annual lung function in workers exposed to asbestos with and without pre-existing fibrotic changes on chest radiography. *Occup Environ Med*. 1995, **52** : 368-373.

NERI S, ANTONELLI A, FALASCHI F, BORASCHI P, BASCHIERI L. Findings from high resolution computed tomography of the lung and pleura of symptom free workers exposed to amosite who had normal chest radiographs and pulmonary function tests. *Occup Environ Med*. 1994, **51** : 239-243.

OHLSON CG, BODIN L, RYDMAN T, HOGSTEDT C. Ventilatory decrements in former asbestos cement workers : a four year follow-up. *Brit J Ind Med*. 1985, **42** : 612-616.

OHLSON CG, RYDMAN T, SUNDELL T, BODIN L, HOGSTEDT C. Decreased lung function in long-term asbestos cement workers : a cross sectional study. *Am J Ind Med*. 1984, **3** : 359-366.

OKSA P, SUARANTA H, KOSKINEN H, ZITTING A, NORDMAN H. High-resolution computed tomography in the early detection of asbestosis. *Int Arch Occup Environ Health*. 1994, **65** : 299-304.

OLIVER LC, EISEN EA, GREENE RE, SPRINCE NL. Asbestos pleural plaques and lung function. *Am J Ind Med*. 1988, **14** : 649-656.

PAIRON JC, BROCHARD P, JAURAND MC, BIGNON J. Silica and lung cancer : a controversial issue. *Eur Respir J*. 1991, **4** : 730-734

PARTANEN T, NURMINEN M, ZITTINGA, KOSKINEN H, WÜERI M, AHLMAN K. Localized pleural plaques and lung cancer. *Am J Ind Med*. 1992, **22** : 185-192.

ROBINS TG, GREEN MA. Respiratory morbidity in workers exposed to asbestos in the primary manufacture of building materials. *Am J Ind Med*. 1988, **14** : 433-448.

ROCKOFF D, SCHWARTZ A. Roentgenographic Underestimation of Early Asbestosis by International Labor Organization Classification. Analysis of Data and Probabilities. *Chest*. 1988, **93** : 1088-1091.

ROGGLI VL, BRODY AR. Experimental models of asbestos-related diseases. In : *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*, Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds). Little Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992a, pp 257-297.

ROGGLI VL, PRATT PC. Asbestosis in Pathology of asbestos associated diseases. In : *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*, Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds), Little Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992b

ROGGLI VL, PRATT PC, BRODY AR. Analysis of tissue mineral fiber content in pathology of asbestos-associated diseases. In : *Pathology of Asbestos-Associated Diseases*, Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds), Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992c

ROM WN, TRAVIS WD, BRODY AR. Cellular and molecular basis of the asbestos-related diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1991, **143** : 408-422.

ROM WN. Accelerated loss of lung function and alveolitis in a longitudinal study of non-smoking individuals with occupational exposure to asbestos. *Am J Ind Med.* 1992, **21** : 835-844.

ROSENSTOCK L, BARNHART S, HEYER NJ, PIERSON DJ, HUDSON LD. The relationship among pulmonary function, chest roentgenographic abnormalities and smoking status in an asbestos-exposed cohort. *Am Rev Respir Dis.* 1988, **138** : 272.

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

SARGENT EN, BOSWELL WD Jr, RALLS WP, MARKOVITZ A. Subpleural fat pads in patients exposed to asbestos : distinction from non-calcified pleural plaques. *Radiology.* 1984, **152** : 273-277.

SCHWARTZ DA. New developments in asbestos-induced pleural disease. *Chest.* 1991, **99** : 191-198.

SCHWARTZ DA, DAVIS CS, MERCHANT JA, BUNN WB, GALVIN JR, VAN FOSSEN DS, DAYTON CS, HUNNINGHAKE GW. Longitudinal changes in lung function among asbestos-exposed workers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, **150** : 1243-1249.

SCHWARTZ DA, FUORTES LJ, GALVIN JR, SCHMIDT LE, LEISTIKOW BN, LAMARTE PP, MERCHANT JA. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1990a, **141** : 321-326.

SCHWARTZ DA, GALVIN JR, DAYTON CS, STANFORD W, MERCHANT JA, HUNNINGHAKE GW. Determinants of restrictive lung function in asbestos-induced pleural fibrosis. *J Appl Physiol.* 1990b, **68** : 1932-1937.

SCHWARTZ DA, GALVIN JR, YAGLA SB, SPEAKMAN SB, MERCHANT JA, HUNNINGHAKE GW. Restrictive lung function and asbestos-induced pleural fibrosis. *J Clin Invest.* 1993, **91** : 2685-2692.

- SEBASTIEN P, BEGIN R, MASSE S. Mass number and size of lung fibres in the pathogenesis of asbestosis in sheep. *Br J Exp Pathol.* 1990, **71** : 1-10.
- SLUIS-CREMER GK. Asbestos Disease at Low Exposure after Long Residence Time. *Ann NY Acad Sci.* 1991, 182-193.
- SLUIS-CREMER GK, HESSEL PA, HNIZDO E. Factors Influencing the Reading of Small Irregular Opacities in a Radiological Survey of Asbestos Miners in South Africa. *Arch Environ Health.* 1989a, **44** : 237-243.
- SLUIS-CREMER GK, HNIZDO E. Progression of irregular opacities in asbestos miners. *Br J Ind Med.* 1989b, **46** : 846-852.
- SMITH DD. Plaques, cancer and confusion. *Chest.* 1994, **105** : 8-9.
- STAPLES CA. Computed tomography in the evaluation of benign asbestos-related disorders. *Radiol Clin North Am.* 1992, **30** : 1191-1207.
- STAPLES CA, GAMSU G, RAY CS, WEBB WR. High resolution computed tomography and lung function in asbestos-exposed workers with normal chest radiographs. *Am Rev Respir Dis.* 1989, **139** : 1502-1508.
- STEPHENS M, GIBBS AR, POOLEY FD, WAGNER JC. Asbestos induced diffuse pleural fibrosis : pathology and mineralogy. *Thorax.* 1987, **42** : 583-588.
- VALKILA EH, NIEMINEN MM, MOILANEN AK, KUUSISTO PA, LAHDENSUO AHS, KARVONEN JI. Asbestos-induced visceral pleural fibrosis reduces pulmonary compliance. *Am J Ind Med.* 1995, **28** : 363-372.
- VORWALD AJ, DURKAN TM, PRATT PC. Experimental studies of asbestosis. *Arch Ind Hyg Occup Med.* 1951, **3** : 1-43.
- WAGNER JC, BERRY G, SKIDMORE JW, TIMBRELL V. The effects of inhalation of asbestos in rats. *Br J Cancer.* 1974, **29** : 252-269.
- WALLACE JM, OISHI JS, BARBERS RG, BATRA P, ABERLE DR. Bronchoalveolar lavage cell and lymphocyte phenotype profiles in healthy asbestos-exposed shipyard workers. *Am Rev Respir Dis.* 1989, **139** : 33-38.
- WEISS W. Asbestos-related pleural plaques and lung cancer. *Chest.* 1993, **103** : 1854-1859.
- WELCH LS, MICHAELS D, ZOLOTH SR and The National Sheet Metal Examination Group : The National Sheet Worker Asbestos Disease Screening Program : Radiologic Findings. *Am J Ind Med.* 1994, **25** : 635-648.
- WILKINSON P, HANSELL DM, JANSSENS J, RUBENS M, RUDD RM, TAYLOR AN, MCDONALD JC. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph ? *Lancet.* 1995, **345**, 1074-1078.
- WRIGHT GW, KUSCHNER M. The influence of varying lengths of glass and asbestos fibres on tissue response in guinea pigs. In : *Inhaled Particles*, Vol. IV, Walton WH (Ed). Oxford, Pergamon Press, 1977, pp.455-474.
- WRIGHT PH, HANSON A, KREEL L, CAPEL LH. Respiratory function changes after asbestos pleurisy. *Thorax.* 1980, **35** : 31-36.