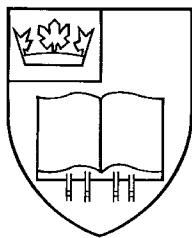


**ÉTUDE
DU RAPPORT INSERM
SUR LES EFFETS SUR LA SANTÉ
DE L'EXPOSITION
À L'AMIANTE**

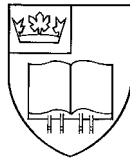
Rapport du Groupe d'experts
préparé à la demande de la
SOCIÉTÉ ROYALE DU CANADA
pour
Santé Canada



"studiis eodem diversis nitimur"
«chemins divers, visée commune»

**ÉTUDE
DU RAPPORT INSERM
SUR LES EFFETS SUR LA SANTÉ
DE L'EXPOSITION
À L'AMIANTE**

Rapport du Groupe d'experts
préparé à la demande de la
SOCIÉTÉ ROYALE DU CANADA
pour
Santé Canada



© The Royal Society of Canada/
La Société royale du Canada

novembre 1996

225 Metcalfe # 308
Ottawa (Ontario)
K2P 1P9

Telephone / Téléphone : (613) 991-6990
Facsimile / Télécopieur : (613) 991-6996
E-mail / Adresse électronique : adminrsc@rsc.ca
Website / Adresse Internet: <http://www.rsc.ca>

RSC.EPR 96-1

**ÉTUDE
DU RAPPORT INSERM
SUR LES EFFETS SUR LA SANTÉ
DE L'EXPOSITION
À L'AMIANTE**

Membres du groupe d'experts :

Michael Brauer, ScD; Assistant Professor, Departments of Medicine Occupational Hygiene, University of British Columbia

Kenny S. Crump, PhD, Vice-President, ICF Kaiser Engineers, Inc., K.S. Crump Group, Ruston, Los Angeles, USA

John M.G. Davis, ScD, FRCPath, Consultant in the pathology occupational medicine, Edinburgh, Scotland

F. Kenneth Hare, PhD, FRSC, Professor Emeritus, University of Toronto.
Président du groupe d'experts

Enzo Merler, MD, Environmental Cancer Epidemiology Unit, International Agency for Research on Cancer (IARC), WHO, Lyon, France and Unit of Epidemiology, Centre for Study and Prevention of Cancer, WHO, Florence, Italy.

Personnel :

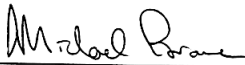
Ugis Bickis, PhD, Panel Study Director, Vice-President, and Environmental Hygienist/ Toxicologist, Phoenix OHC, Inc., Kingston, Ontario

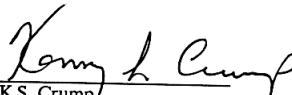
Kartini Rivers, Assistant to the Panel Chair

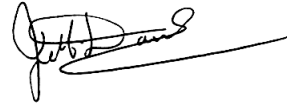
Les opinions exprimées dans ce rapport sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement celles de la Société royale du Canada ou l'opinion ou la politique de Santé Canada.

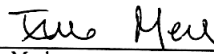
**ÉTUDE DU RAPPORT INSERM SUR
LES EFFETS SUR LA SANTÉ DE L'EXPOSITION À L'AMIANTE**

Soumis par le Groupe d'experts sur les risques associé à l'amiante.


M. Brauer


K.S. Crump


J.M.G. Davis


E. Merler


F.K. Hare, Chair

**ÉTUDE DU RAPPORT INSERM SUR
LES EFFETS SUR LA SANTÉ DE L'EXPOSITION À L'AMIANTE
Rapport du Groupe d'experts sur les risques de l'amiante
Table des matières**

	<u>Page</u>
Préface	i
Lettre d'accompagnement du Président	iii
I Résumé	1
II Commentaire	8
1. Prémisses et conclusions de L'INSERM	8
2. Évaluation quantitative des risques fournie par l'INSERM	13
3. Recommandations de l'INSERM	15
III Remarques De Clôture	16
Courtes biographies du personnel et des membres du Groupe d'experts	18
APPENDICE Résumé des commentaires formulés par les pairs	20
ANNEXE Commentaires sur l'analyse des effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante réalisée par le groupe d'expertise collective INSERM	27
M. Brauer	28
K.S. Crump	43
J.M.G. Davis	60
E. Merler	71

PRÉFACE

Le 17 septembre 1996, des responsables de Santé Canada ont demandé par écrit au D^r Robert Haynes, Président de la Société royale du Canada, que la Société réunisse un groupe d'experts internationaux dans le but d'examiner le récent rapport intitulé *Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante*, publié en juin 1996 par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale de France. La Société a accepté d'entreprendre cette tâche, et ce conformément aux procédures établies par son Comité sur les groupes d'experts.

Le président de la Société a nommé le D^r F. Kenneth Hare Président du Groupe d'experts, choix qui a été ratifié par le Comité. Ce dernier a ensuite nommé les autres membres du Groupe ainsi que le groupe international d'examen par les pairs qui a commenté le rapport provisoire du Groupe d'experts.

Le mandat du Groupe, approuvé par ses membres lors de leur réunion initiale, est le suivant :

En ce qui a trait à un rapport intitulé *Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante*, préparé par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), France, et daté de juin 1996, le Groupe d'experts sur les risques de l'amiante devra répondre à la question suivante :

Dans le rapport susmentionné, la caractérisation des risques associés à l'exposition à l'amiante est-elle rigoureusement scientifique (c.-à-d. étayée de façon adéquate par les données disponibles)?

Outre les autres questions qu'il pourrait juger importantes, il se peut que le Groupe désire tenir compte des aspects suivants de la question posée ci-dessus :

1. Toutes les études critiques relatives à l'évaluation des risques pour la santé ont-elles été incluses?
2. Les études critiques sont-elles présentées de façon suffisamment détaillée pour justifier les conclusions de ce rapport quant à la caractérisation du risque?
3. Y a-t-il des limites des études critiques qui n'ont pas été présentées?
4. La discussion critique des questions relatives à la caractérisation du risque est-elle suffisante?

On a demandé aux membres du Groupe d'experts de présenter leur rapport au plus tard à la fin de novembre 1996. Le Comité sur les groupes d'experts et la Société remercient

chaleureusement les membres du Groupe, son président et son personnel, ainsi que les examinateurs, d'avoir accepté cette tâche exigeante, et du haut niveau de professionnalisme et du dévouement dont ils ont tous fait preuve.

Le Comité sera heureux de répondre à toute question sur la façon de procéder du groupe d'experts; ces questions peuvent être posées au Président à l'adresse suivante : School of Policy Studies, Queen's University, Kingston (Ontario) K7L 3N6, tél. 613-545-6832, téléc. 613-545-6630, courrier électronique : leissw@post.queensu.ca.

William Leiss, M.S.R.C., Président
Comité sur les groupes d'experts
Société royale du Canada

au nom des membres du Comité pour ce groupe :
Professeur Christopher Garrett, M.S.R.C., University of Victoria
Professeur Camille Limoges, M.S.R.C., Université du Québec à Montréal
D^r Earle Nestmann, CanTox

Le 30 novembre 1996

Le Président
La Société royale du Canada

Le 30 novembre 1996

Monsieur le Président,

J'ai le plaisir de vous faire tenir le rapport du Groupe d'experts sur les risques associés à l'amiante qui contient un examen critique du document intitulé *Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante*, présenté au gouvernement français par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Notre rapport contient i) une section générale portant sur les points de vue collectifs du Comité et ii) une annexe constituée des quatre documents de travail rédigés par les quatre membres du Groupe. Ces documents expriment les opinions individuelles de ces derniers, légèrement révisées après une discussion avec le Groupe, mais représentant toujours une évaluation personnelle plutôt qu'un jugement collectif.

Le deuxième rapport provisoire du Groupe d'experts a été examiné par des pairs dont les commentaires ont ensuite été envoyés à tous les membres du Groupe. Les réponses de ces derniers ont influé sur le rapport que nous vous présentons. Le Groupe a trouvé l'examen par les pairs utile et constructif. Certaines suggestions ont été acceptées et intégrées au rapport final du Groupe. Mais le commentaire le plus précieux des examinateurs (qui doivent rester anonymes) demeure. Le Directeur de l'étude, dont l'aperçu est donné à l'annexe I, en a fait la synthèse.

Comme vous le savez, cet examen a été fait avec un préavis très court. Je n'aurais probablement pas pu m'acquitter de mes tâches de président sans la collaboration spontanée, volontaire et intelligente de mes quatre collègues, et sans l'aide des communications électroniques. Tout le Groupe désire également féliciter Ugis Bickis, Directeur de l'étude, et ma propre assistante, Kartini Rivers, qui ont participé à la production de ce rapport.

Je présume que vous allez maintenant présenter ce rapport à Santé Canada qui l'attend avec impatience.

Veillez accepter, Monsieur le Président, mes sincères salutations.

F. Kenneth Hare
Président

AVIS AUX LECTEURS

Dans tout le document, le terme «Groupe» désigne le Groupe d'experts sur les risques associés à l'amiante de la Société royale du Canada. Les membres du groupe sont appelés membres.

Le terme «rapport» désigne généralement le document de l'INSERM et son rapport de synthèse. Sauf indication contraire, les références de page renvoient habituellement à la version originale du rapport de synthèse.

Le terme «étude» est utilisé pour le rapport du Groupe d'experts afin d'éviter toute confusion.

Étant donné que nos membres et les examinateurs proviennent de différents pays, nous avons accepté les graphies et usages canadiens, britanniques et américains sans les changer.

ÉTUDE DU RAPPORT INSERM SUR LES EFFETS SUR LA SANTÉ DE L'EXPOSITION À L'AMIANTE

Rapport du Groupe d'experts sur les risques associés à l'amiante

I RÉSUMÉ

Ce document est une étude critique du rapport *Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante* présenté au gouvernement français par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), daté du 21 juin 1996. L'étude du Groupe d'experts est fondée sur l'exemplaire précédant la publication finale du rapport de l'INSERM, dans le français original, et sur les traductions fournies ultérieurement par Santé Canada. La version révisée est incomplète; il y manque les sections 2, 3 et 4 du chapitre 4 ainsi que certaines illustrations et bibliographies.

Le rapport de l'INSERM comprend un résumé détaillé et un document plus long, indexé séparément. Les chapitres 1 à 4 traitent des sujets suivants : les différents types d'amiante et leurs mesures; les circonstances et les niveaux d'exposition à l'amiante, notamment de la population française dans des situations professionnelles, para-professionnelles et environnementales; enfin, les principaux effets connus de l'amiante chez l'humain. Le chapitre 5 traite de preuves expérimentales. Les chapitres 6 à 10 examinent l'épidémiologie des maladies associées à l'amiante - amiantose, plaques pleurales, cancer du poumon et mésothéliomes. Le chapitre 9 présente en particulier, pour divers scénarios, une série d'estimation du risque découlant d'un modèle bien établi. Le rapport analyse l'incidence croissante des mésothéliomes en France et dans d'autres pays industrialisés, en tant que marqueur des cancers associés à l'amiante. Il sous-entend que des mesures s'imposent pour réduire, dans la population française, le fardeau des cancers liés à l'amiante.

L'expérience et les compétences des experts englobent la plupart des sujets traités dans le rapport de l'INSERM; tout le contenu du rapport n'a pu être examiné de façon aussi approfondie. Étant donné que

le mandat qui leur était confié consistait en une analyse critique du rapport, les experts ont souvent exprimé des réactions négatives ou des sentiments de scepticisme. Ils n'ont pas fourni de commentaires explicites concernant les nombreux aspects positifs du rapport, mais cela n'enlève rien au fait qu'ils appuient le travail effectué par leurs collègues français. Leurs critiques ne sont dirigées que contre le rapport, non ses auteurs. Là où il y a divergence d'opinion entre les experts - ce qui est normal en sciences - cette divergence est précisée.

Le Groupe d'experts avait pour mandat de répondre à la question suivante :

La caractérisation des risques associés à l'exposition à l'amiante dans le rapport de l'INSERM "Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante" est-elle rigoureusement scientifique (c.-à-d. étayée de façon adéquate par les données disponibles)?

Le Groupe d'experts considère que le rapport de l'INSERM représente un effort louable, effectué dans des conditions probablement difficiles. L'intégrité, la compétence et la bonne volonté des auteurs sont évidentes. Le Groupe d'experts leur transmet ses sincères félicitations pour leur effort visant à évaluer scientifiquement un problème crucial pour la santé publique.

Certains des experts ont exprimé l'opinion que, bien que cette étude soit fondée sur des méthodes rigoureusement scientifiques, l'évaluation des données disponibles et, fait plus important encore, l'utilisation de ces données pour évaluer le risque, ne fournissent, au mieux, aucune nouvelle information et, au pire, conduisent à des surestimations injustifiées du risque au niveau actuel d'exposition. L'un des experts va plus loin et se déclare déçu de la qualité du rapport qui, selon lui, s'appuie exagérément sur d'autres sources (qui n'ont pas été évaluées de façon critique) qui vont dans le sens des conclusions de l'INSERM. Par contre, un autre expert a un point de vue plus positif sur le rapport de l'INSERM (voir p. 78).

Santé Canada a soulevé quatre questions spécifiques (SC1-4 dans ce qui suit) :

SC1 : Toutes les études critiques relatives à l'évaluation des risques pour la santé ont-elles été incluses?

Il manque certains documents pertinents dans les listes de références du rapport de l'INSERM. Les opinions divergent parmi les membres du Groupe d'experts en ce qui concerne l'exhaustivité des documents inclus. Il y a très peu d'information nouvelle, et le rapport ne répond pas adéquatement à la question clé : les expositions actuelles sont-elles associées à un risque élevé?

SC2 : Les études critiques sont-elles présentées de façon assez détaillée pour justifier les conclusions du rapport quant à la caractérisation du risque?

La plupart des experts du Groupe estiment qu'il y a des domaines qui ne sont pas suffisamment détaillés. Certains ne comprennent pas pourquoi les auteurs de l'INSERM ont émis certains commentaires, par exemple par rapport au cancer du poumon. Dans la plupart des cas, ce doute découlait d'un manque de détails dans les citations; ainsi, les estimations par l'INSERM des décès associés à l'amiante en France en 1996 étaient fondées sur une évaluation provenant de documents spécifiques à la Grande-Bretagne, sans analyse critique de la méthodologie ni de la validité de l'application des données à la France.

Les conclusions du rapport de l'INSERM semblent s'appuyer exagérément sur des résumés de données provenant de sources secondaires comme le document *Asbestos in Public and Commercial Buildings* du Health Effects Institute — qui est déjà un modèle de compilation — plutôt que sur la consultation directe des sources originales.

Le rapport n'est pas axé suffisamment sur les expositions à l'intérieur des bâtiments. L'accent est surtout mis sur les expositions professionnelles, ce qui n'est peut-être pas très pertinent pour les expositions actuelles. Le rapport présente adéquatement les preuves montrant que l'exposition

professionnelle est associée à un plus grand risque de cancer du poumon et de mésothéliome. Ce qui n'est pas clair c'est l'importance du risque associé aux expositions actuelles plus faibles.

SC3 : Y a-t-il des limites aux études critiques qui n'ont pas été présentées?

Le Groupe d'experts ne peut répondre de façon catégorique à cette question. Le rapport de l'INSERM explore certainement ces limites dans un certain nombre de cas, mais les opinions des experts divergent quant à l'influence de cette exploration (ou de ce manque d'exploration) sur les résultats de l'INSERM.

SC4 : La discussion critique des questions relatives à la caractérisation du risque est-elle suffisante?

Le groupe d'experts dans son ensemble se soucie du fait que la caractérisation du risque est moins satisfaisante qu'elle devrait l'être parce que les données actuelles d'exposition n'ont pas été utilisées. Les travaux de l'INSERM ont principalement porté sur la relation dose-effets, plutôt que sur l'évaluation de l'exposition ou sur l'analyse critique des données d'exposition. Le fait de ne pas avoir considéré les niveaux d'exposition réalistes conduit non seulement à une connaissance moins spécifique de la situation réelle en France, mais les expositions présumées sont probablement beaucoup plus élevées que celles subies par la population française. Étant donné que ce sont des données de la Grande-Bretagne qui ont servi à évaluer le nombre de cas de cancer du poumon en France, le Groupe d'experts estime que l'INSERM aurait tout aussi bien pu utiliser, pour l'évaluation quantitative du risque, des niveaux typiques d'exposition à l'amiante dans les bâtiments provenant d'ailleurs. De façon générale, l'INSERM semble avoir préféré importer des données épidémiologiques d'autres pays, plutôt que d'utiliser l'expérience provenant de l'extérieur comprenant des données d'exposition. De plus, le rapport n'attache pas assez d'importance à l'évaluation de l'exposition comme composante nécessaire de l'évaluation du risque.

Cependant, il s'agit là d'omissions plutôt que d'erreurs commises, et, dans la mesure où les données françaises sont utilisées chaque fois que c'est possible, le rapport est valable. Cependant, le fait

que les données d'exposition actuelles ne sont pas utilisées dans l'évaluation du risque rend les conclusions moins convaincantes qu'elles auraient pu être.

Le Groupe accepte les résultats de l'INSERM sur les points suivants :

- i) toutes les fibres d'amiante sont cancérogènes, quelle que soit leur nature minéralogique;
- ii) le risque de cancer du poumon est plus élevé pour les fibres longues et fines, bien que les preuves soient plus concluantes dans le cas des fibres longues;
- iii) la prépondérance des cas de mésothéliomes chez les hommes est associée à l'exposition à l'amiante en milieu de travail;
- iv) dans le cas des expositions à des doses ou à des taux de dose faibles, tous les organismes de réglementation qui ont effectué des évaluations quantitatives du risque utilisent le modèle linéaire sans seuil;
- v) les données du profil d'exposition de la population française ne sont pas suffisantes pour l'estimation du risque, et les estimations basées sur les limites réglementaires constituent une démarche courante. Mais il faut insister sur le fait que l'exposition présumée sur laquelle est fondée le nombre de décès prévus est hypothétique, et qu'elle est plus élevée que les niveaux qui ont généralement été mesurés dans les bâtiments contenant des matériaux à base d'amiante;
- vi) le Groupe d'experts partage les sérieuses réserves exprimées par l'INSERM au sujet de l'élimination systématique dans les bâtiments des revêtements d'amiante appliqués par flochage;

- vii) une vigilance extrême est essentielle dans le strict contrôle des expositions en milieu de travail et dans la surveillance de ces expositions;
- viii) des recherches doivent être effectuées afin de trouver des produits de remplacement pour l'amiante, à savoir d'autres fibres, d'autres matériaux ou des modifications technologiques.

Cependant, le Groupe a des doutes ou des réserves quant à certaines des suppositions ou conclusions de l'INSERM. Il considère que :

- ix) le risque plus élevé associé aux fibres longues semble être valable à l'intérieur d'un type minéralogique, mais cela n'est pas aussi évident d'un type à l'autre; par exemple, une fibre plus longue de chrysotile ne présente peut-être pas un risque plus élevé qu'une fibre de crocidolite plus courte;
- x) les différences entre le chrysotile et les amphiboles ont peut-être été sous-estimées par l'INSERM, particulièrement pour le mésothéliome;
- xi) le risque de mésothéliome par exposition au chrysotile est probablement surestimé par l'INSERM. Le Groupe d'experts note également que le risque de mésothéliome par exposition à l'amosite et à la crocidolite, qui n'a pas fait l'objet d'évaluations par l'INSERM, est probablement plus élevé que le risque par exposition au chrysotile indiqué dans le rapport;
- xii) le rôle dominant des expositions professionnelles ou para-professionnelles dans le cas des mésothéliomes chez les femmes (comparativement aux hommes) est moins nettement établi;

- xiii) l'hypothèse de linéarité et d'absence de seuil pour les faibles niveaux d'exposition ne représente pas la seule stratégie possible pour l'évaluation du risque, mais rien ne démontre qu'une hypothèse différente pourrait mieux prévoir les risques associés à des expositions faibles que l'hypothèse de linéarité et d'absence de seuil;
- xiv) le transfert des coefficients de risque calculés à partir d'expositions élevées et (ou) de différentes techniques de mesure comporte un risque d'erreurs;
- xv) les estimations de l'INSERM, soit 750 décès en France causés par les mésothéliomes et 1200 décès par le cancer du poumon en 1996, correspondent à des décès en 1996, mais par exposition professionnelle remontant à une date bien antérieure; il ne s'agit pas de décès dus à des expositions en 1996. Bien que l'INSERM en soit parfaitement conscient, son rapport n'est pas assez explicite à ce sujet;
- xvi) les mesures par microscopie à contraste de phase optique ne doivent pas être utilisées pour effectuer l'évaluation des risques, comme le rapport devrait l'indiquer; c'est la microscopie électronique à transmission directe qui représente le meilleur choix pour une comparaison directe avec l'expérience professionnelle;
- xvii) la surveillance médicale à laquelle l'INSERM fait appel est valable scientifiquement, mais le Groupe d'experts n'est pas convaincu de la valeur d'une surveillance médicale individuelle des travailleurs.

II COMMENTAIRE

Nous avons intentionnellement choisi de présenter l'essentiel de nos conclusions sous forme de résumé. Puisque notre rapport est très court, il pourrait sembler absurde d'y répéter les mêmes. Il nous semble toutefois nécessaire de fournir des commentaires plus détaillés afin d'exprimer la totalité de notre point de vue.

Les hypothèses, les conclusions et les recommandations du rapport de l'INSERM sont dispersées dans le document. Un grand nombre de points importants sont rassemblés dans la section 3 du Rapport de synthèse, mais les autres sont disséminés dans le texte principal. Le Rapport de synthèse résume très bien le rapport principal. Par ailleurs, le texte principal nécessite de toute urgence d'être révisé sur le plan scientifique (afin d'y corriger les erreurs d'unités et de facteurs de conversion et afin d'y organiser le texte de façon plus cohérente). Nous avons eu de la difficulté à nous y retrouver.

À cause de ce manque de structure, nous avons jugé préférable de présenter notre évaluation en commentant les conclusions, les méthodes d'évaluation de risques et les recommandations de L'INSERM. Pour plus de clarté, les passages que nous citons sont en caractères gras, et notre commentaire, favorable ou non, est en italiques. Précisons ici que nous avons basé notre évaluation sur la version anglaise du rapport.

1. Conclusions et hypothèses de l'INSERM

INSERM, Rapport de synthèse, p. 54 : **toutes les fibres d'amiante sont cancérogènes, quelle que soit leur provenance géologique.** *Nous sommes d'accord*, quoique, dans la version anglaise, nous pensons que l'adjectif «mineralogical» aurait dû être employé, au lieu de «geological». Le rapport du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC, OMS) qui doit paraître incessamment (*Environmental Health Criteria Document on Chrysotile Asbestos*) confirme que le chrysotile — parfois considéré comme relativement sécuritaire — accroît les risques d'amiantose, de cancer du poumon et de mésothéliome en fonction de la dose; toutefois, il est indiscutable que d'autres

formes d'amiante (p. ex. la crocidolite) présentent un plus grand risque, plus particulièrement de mésothéliome.

INSERM, Rapport de synthèse, p. 54 : **le risque de mésothéliome est plus élevé pour les fibres d'amphiboles que pour les fibres d'appellation commerciale "chrysotile"**. Encore une fois, *nous sommes d'accord*. Toutefois, les membres du Groupe pensent que le rapport de l'INSERM sous-estime les différences quantitatives qui existent entre le chrysotile et les amphiboles. Nous n'avons pas trouvé de discussion concernant l'effet de la longueur des fibres sur le mésothéliome.

INSERM, Rapport de synthèse, p. 54 : **le risque de cancer du poumon est plus élevé pour des fibres longues et fines**. *Nous sommes d'accord* : les fibres plus longues (si elles sont comprises dans la portion qui peut être inhalée) sont plus cancérogènes que les fibres de moindre longueur, mais pour ce qui est du diamètre, les données semblent moins concluantes. Dans la mesure où cette conclusion repose, comme d'autres, sur l'extrapolation quantitative d'une réaction humaine à partir de données animales, la prudence est de rigueur. Par ailleurs, l'INSERM ajoute : **qu'il s'agisse de fibres d'amphiboles ou d'appellation commerciale "chrysotile"**, ce qui nous semble plus douteux; la règle est peut-être valable pour un même type de fibre, non pour des types différents.

INSERM, Rapport de synthèse, p. 37 : **Le poids écrasant des expositions professionnelles dans l'étiologie de la quasi-totalité des cas de mésothéliome parmi les hommes suggérant très fortement que l'étiologie du mésothéliome féminin est très majoritairement à mettre au compte des expositions professionnelles et para-professionnelles**. *Nous sommes du même avis, pour ce qui est des hommes, mais nous estimons que ce qui est suggéré au sujet des femmes n'est pas vraiment appuyé par la littérature*.

INSERM, Rapport de synthèse, p. 39 : **On peut donc affirmer avec fermeté qu'aucun argument reposant sur l'analyse des données épidémiologiques existantes, directes ou indirectes, ne permet de considérer que l'extrapolation linéaire sans seuil à partir des données correspondant à des niveaux plus élevés d'exposition à l'amiante n'est pas le modèle le plus plausible,**

quoiqu'incertain. Aucune des données examinées ne permet de proposer un modèle alternatif qui aurait une quelconque crédibilité.

Nous avons trouvé ce passage dépourvu de sens et même le texte français original est inutilement obscur. On pourrait résumer ce qu'il signifie à peu près dans ces mots : «nous n'avons rien d'autre que le modèle linéaire sans seuil». En fait, il n'en est rien, car il existe d'autres modèles scientifiquement crédibles, qui pourraient se révéler justes; toutefois, *nous sommes d'accord* avec l'INSERM pour dire que c'est cette forme de modèle que les organismes de réglementation utilisent. *Nous avons trouvé* dans le texte deux autres énoncés de même principe qui nous semblent pragmatiques et plus convaincants : **Cette méthode est l'estimation incertaine la plus plausible dans l'état actuel des connaissances** (Rapport de synthèse, p. 46) et : **Le modèle qui apparaît le plus approprié pour quantifier l'excès de mortalité par mésothéliome** (Rapport de synthèse p. 44, reformulé). *Contrairement* à l'INSERM, nous ne pensons pas que ce modèle soit nécessairement plus approprié que d'autres et nous *estimons* que l'INSERM aurait dû présenter une analyse des autres modèles pouvant être envisagés. Dans le domaine de l'évaluation des risques, ce problème est généralisé; il se pose aussi dans bien d'autres cas d'exposition ou de taux d'exposition de faible intensité à d'autres substances dangereuses ou aux radiations.

INSERM, Rapport de synthèse, p. 40 : **on a estimé, pour l'année 1996 et pour la France, le nombre de décès attribuables à une exposition à l'amiante à environ 1950 (750 par mésothéliome et 1200 par cancer du poumon)**. *Nous tenons à souligner* que les décès «pour l'année 1996» ne sont pas «les décès dus à une exposition survenue en 1996». Les décès en question sont liés à des expositions qui ont eu lieu dans le passé, non aux niveaux d'exposition actuels. Le rapport conclut (p. 40) comme suit : **l'immense majorité** «de ces décès], **sinon la totalité, s'explique indiscutablement par des circonstances d'exposition d'origine professionnelle ou para-professionnelle** (c.-à-d. qu'il ne s'agit pas d'exposition d'origine environnementale ou subie à l'intérieur d'un bâtiment).

Ces valeurs sont peut-être les meilleures estimations dont on dispose, mais elles ont paru discutables à certains membres du Groupe, lesquels estiment que l'INSERM ne présente pas d'arguments assez solides pour appuyer son point de vue, c'est-à-dire qu'il s'agit des valeurs les plus basses parmi les

valeurs possibles. La littérature fournit d'autres données sur l'augmentation des taux de mortalité imputable à l'amiante. En outre, les chiffres de l'INSERM semblent établis en supposant que tous les mésothéliomes sont causés par l'amiante.

Le Groupe connaît les problèmes qui se posent lorsque l'on compare des concentrations de fibres d'amiante déterminées au moyen de techniques différentes, comme la microscopie optique à contraste de phase et la microscopie électronique. Il n'est pas simple d'appliquer des coefficients de risque déterminés par l'étude des conditions professionnelles au moyen de la microscopie optique à des situations environnementales évaluées au moyen de la microscopie électronique. Néanmoins, l'INSERM déclare que, puisque l'exposition à l'amiante a été évaluée dans le passé au moyen de la microscopie optique, **les coefficients de risque que l'on a calculés sont selon toute vraisemblance largement inférieurs aux coefficients de risque qui auraient pu être calculés si des mesures avaient pu être faites en microscopie électronique.** (Rapport de synthèse, p. 12).

Le Groupe estime que l'INSERM ne présente pas de données étayant sa conclusion, à savoir qu'une **exposition mesurée en «F/l» est équivalente, du point de vue des risques de cancer, à une exposition supérieure à 1000 fois cette valeur en «f/ml» mesurée en microscopie optique.** (Rapport de synthèse p. 12). L'INSERM parvient à cette conclusion en supposant que les valeurs déterminées par microscopie optique (f/ml) sont supérieures à 1000 fois celles obtenues par microscopie électronique (F/L) parce que des fibres autres que les fibres d'amiante sont incluses dans les analyses par microscopie optique; il y a cependant d'autres différences entre la microscopie optique à contraste de phase et la microscopie électronique, différences dont l'INSERM ne tient pas compte et qui peuvent mener à une autre conclusion : a) même si les valeurs déterminées par microscopie électronique ne concernent que les structures de plus de cinq micromètres, dans bien des situations, bon nombre de structures d'amiante décelables en microscopie électronique sont trop fines pour permettre une identification en microscopie optique à contraste de phase; b) les dénombrements effectués par microscopie électronique comprennent des structures complexes (agrégats et matrices) qui ne sont pas comptées en microscopie optique à contraste de phase, car elles ne sont pas conformes aux exigences dimensionnelles; c) avec la technique de microscopie électronique à préparation indirecte de filtres qu'on

utilise en France, les structures complexes se fractionnent, ce qui a pour effet d'accroître les résultats des dénombrements. Ces facteurs pourraient affecter la manière dont les recommandations de l'INSERM sont mises en oeuvre.

INSERM, Rapport de synthèse, p. 57 : **il est clairement établi que les risques les plus élevés de mésothéliome concernent aujourd'hui des professions dont les circonstances d'exposition se caractérisent par leur aspect intermittent.** Cette déclaration signifie tout simplement que les risques les plus élevés se retrouvent dans les professions où l'exposition intermittente est très probable, ce qui ne veut pas dire que les risques en question sont dus à la nature intermittente de l'exposition. Aucune donnée n'est fournie pour appuyer cette hypothèse que l'intermittence accroît le risque.

Nous avons discuté de la nécessité d'identifier l'amiantose pour qu'il y ait attribution causale du cancer du poumon à l'amiante. Nous *reconnaissons* que cette question fait toujours l'objet d'un intense débat et certains membres du Groupe ont mis en doute la conclusion présentée dans le rapport de l'INSERM, à l'effet que le diagnostic d'amiantose ne soit pas nécessaire.

INSERM, Rapport de synthèse, pp. 43 et 65 : **la plausibilité d'une association causale avec une exposition professionnelle à l'amiante chez un sujet présentant un cancer du poumon est totalement indépendante de la consommation de tabac de la personne considérée (dans le contexte des demandes de réparation).** Le Groupe d'experts *reconnait* que cette affirmation est techniquement exacte, mais elle doit être examinée dans son contexte. Les risques attribuables ne sont pas additifs : p. ex., un risque relatif (RR) de 2 attribuable à l'amiante et un RR de 10 attribuable à l'usage du tabac correspondraient à un risque attribuable de 50 % pour l'amiante et de 90 % pour le tabac.

INSERM, Rapport de synthèse, p. 44 : **Les arguments sur lesquels s'appuie ce qu'on appelle couramment "l'hypothèse amphibole" ... sont clairement infirmés par les nombreuses observations épidémiologiques...** Le Groupe d'experts *considère* que l'expression «sont clairement infirmés» est une exagération pour ce qui est du mésothéliome car il existe des données qui suggèrent le contraire. Il n'y a toutefois pas unanimité au sein du Groupe d'experts sur ce point.

INSERM, Rapport principal, p. 2-282 de l'anglais : **Dans tous les pays, et en l'absence de toute exposition spécifique à l'amiante, il existe une incidence de base, pour le mésothéliome, estimée à 1 cas par million de résidents.** Le Groupe d'experts *comprend mal* la signification de cet énoncé et les données qui le supportent.

2. Évaluation quantitative des risques de l'INSERM

Les estimations des risques, proposées à la section 3.1 du rapport de synthèse et particulièrement dans le volumineux chapitre 9 du rapport principal, constituent de loin les éléments les plus ambitieux des conclusions et recommandations formulées par l'INSERM. Dans son rapport, cet Institut passe en revue les données françaises disponibles sur l'exposition professionnelle, para-professionnelle et environnementale à l'amiante. Les auteurs parviennent à la conclusion que ces données sont insuffisantes pour permettre une estimation quantitative des tumeurs pulmonaires et des mésothéliomes en fonction du niveau et du gradient de risque correspondant à une échelle de niveaux d'exposition. C'est pourquoi l'INSERM s'est appuyé, pour ses estimations, sur les niveaux admissibles d'exposition professionnelle et environnementale en vigueur en France. Cette méthodologie n'est pas erronée, à condition qu'il soit clairement établi que les décès prédits ne sont pas liés au profil d'exposition de la population française. Les conditions d'exposition sont hypothétiques. Des extrapolations similaires ont été effectuées par d'autres organismes publics, notamment la Commission royale d'enquête de l'Ontario de 1984.

Le Groupe d'experts *a conclu* que les estimations des risques fondées sur des niveaux réels et actuels d'exposition en France auraient été préférables, mais il *accepte* le point de vue de l'INSERM que les données disponibles n'étaient pas d'assez bonne qualité. Le Groupe est conscient de la difficulté d'obtenir des niveaux représentatifs d'exposition. Vu la situation, l'adoption, à titre d'indice d'exposition, des limites fixées par la réglementation constitue une démarche acceptable lorsqu'elle permet la prise de décision aux fins de la gestion du risque. De l'avis du Groupe d'experts, toutefois, les auteurs auraient dû faire nettement ressortir dans leur rapport le fait qu'en toute probabilité, les niveaux d'exposition réels sont considérablement inférieurs aux valeurs employées et que, par conséquent, les risques réels auxquels est exposée la population française sont inférieurs aux risques présentés.

Les estimations de l'exposition présentées initialement dans le rapport traitaient exclusivement du chrysotile; on note cependant que, dans le résumé de la page 61 du rapport de synthèse, le mot «amiante» s'est substitué à celui de «chrysotile»; même s'il n'y a aucune raison de prévoir que les amphiboles continueraient d'être employés, il est à noter que les estimations présentées des risques, particulièrement de mésothéliome, sont probablement trop faibles dans le cas des amphiboles.

Le Groupe d'experts *croit* que le risque de mésothéliome associé à l'exposition au chrysotile est probablement surestimé puisqu'il est fondé sur une seule étude impliquant outre le chrysotile, une petite quantité de crocidolite, et que, par ailleurs, plusieurs études portant sur l'exposition à du chrysotile pur ont été écartées, ces études indiquaient toutes un risque de mésothéliome inférieur à celui calculé par l'INSERM. Les estimations des risques de mésothéliome associés à des expositions de sujets en bas âge présument que l'augmentation rapide du risque observé sur une période d'environ 40 ans après la première exposition se prolonge pendant encore 30 ans. Cette hypothèse, qui ne peut être vérifiée à l'heure actuelle, ajoute un élément d'incertitude aux estimations d'expositions subies durant l'enfance.

La valeur avancée pour le cancer du poumon est du bon ordre de grandeur, mais, à cause de la taille de l'écart des estimations disponibles (présentées en résumé aux tableaux G et H du rapport), les incertitudes devraient être indiquées. Il semble que les auteurs du rapport n'aient pas tiré parti des nombreuses études qui apportaient un complément utile d'informations sur les risques de cancer du poumon et (ou) de mésothéliome, y compris celles parues après la publication du rapport du Health Effects Institute.

Les estimations des risques telles que celles paraissant dans le rapport de l'INSERM sont utiles en ce sens qu'elles permettent d'asseoir les décisions concernant la mesure des risques sur une vision plus claire que celle obtenue à partir des évaluations qualitatives du risque connu de cancer associé à l'exposition à l'amiante. Nous *pensons aussi* que l'utilisation de risques dont l'évaluation comporte des incertitudes pourrait laisser les responsables de la santé devant toute une gamme d'options liées à l'existence de produits de substitution, à la faisabilité économique et à plusieurs autres facteurs.

Ultimement, les estimations des risques sont incorporées aux jugements d'ordre social, économique et politique ainsi qu'aux jugements de valeur.

3. Recommandations de l'INSERM

Le Groupe d'experts signale que le rapport de l'INSERM ne recommande l'adoption d'aucune mesure précise pour faire suite aux estimations de risques qu'il présente, comme cela aurait pu se faire, par exemple, pour instaurer des mesures visant à diminuer les risques subis. En fait, l'INSERM a formulé **«les plus graves réserves»** quant aux possibilités de déflocage systématique des locaux floqués à l'amiante et souligne les lacunes de nos connaissances, auxquelles il faut s'attaquer. Le Groupe *partage* ces réserves.

À la page 64 du rapport de synthèse, l'INSERM indique **qu'une extrême vigilance s'impose, concernant la maîtrise stricte des conditions d'expositions des personnes exposées professionnellement à l'amiante et la surveillance de leurs expositions.** Le Groupe *partage* cet avis.

À la page 66 du rapport de synthèse, l'INSERM soutient que **la publication périodique de ces éléments** (les données sur les expositions à l'amiante dans divers bâtiments et pour différentes activités) **sous une forme respectant la confidentialité des mesures individuelles, mais adoptant la plus grande transparence au niveau des statistiques agrégées, est une nécessité impérieuse... Il est également essentiel que soient réalisées des études sur les niveaux d'exposition des personnes** qui caractériseraient également la composition démographique des personnes exposées. L'INSERM affirme que (p. 64 du rapport de synthèse) : **Il semble également justifié de mettre en place une surveillance médicale des personnes exposées professionnellement à l'amiante pendant la vie professionnelle et au-delà de celle-ci.**

Le Groupe *considère* valide sur le plan scientifique (c.-à-d. à titre d'élément d'une démarche de recherche) la notion de surveillance médicale. Toutefois, le Groupe aurait besoin de plus de détails

concernant les programmes suggérés pour pouvoir se prononcer sur les avantages de la surveillance médicale pour les travailleurs individuels.

Aux pages 68 et 69 du rapport de synthèse, l'INSERM recommande que **...Des travaux de recherche appropriés devraient être conduits et développés de façon urgente, avant la mise en place généralisée des fibres de substitution.** Le Groupe d'experts *estime que* ce souci devrait être étendu à tout nouveau matériau de substitution, de nature fibreuse ou non. Il est nécessaire d'évaluer les risques pour la santé associés à ces matériaux et à ces technologies de substitution.

À la page 69 du rapport de synthèse, l'INSERM estime que **l'élaboration d'une politique concertée d'études et recherches en matière de risques pour la santé liés à l'environnement en général, et à l'environnement de travail en particulier, semble aujourd'hui une priorité absolue.** Le Groupe d'experts *partage cet avis*, mais signale que ce genre de recommandations accompagne presque toutes les analyses scientifiques ou de politiques.

III REMARQUES DE CLÔTURE

Santé Canada avait soumis une liste de questions au Groupe d'experts qui devait y répondre de manière concise. Elles figurent aux pages i et ii de notre préface. Nous espérons obtenir un consensus dans nos réponses. Ce ne fut pas toujours le cas.

À bien y regarder, cet espoir était vain car il est impossible pour des scientifiques, au terme d'à peine deux semaines de lectures et de deux journées d'échanges de vive voix, de parvenir à un consensus entourant des enjeux aussi litigieux. En fait, la notion même de consensus obtenu par le rationalisme et l'échange de points de vue est étrangère à la démarche scientifique, qui procède nécessairement par empirisme et par expérimentation. En sciences, le consensus apparaît; il n'est pas le fruit de conciliabules. Et cette émergence est d'autant plus lente que les incertitudes sont grandes, comme c'est le cas du dossier de l'amiante.

Le Groupe d'experts a néanmoins tenté d'apporter des réponses, souvent nuancées, aux questions qui lui étaient adressées dans son mandat.

Pour commencer, les membres du Groupe ont rédigé chacun une présentation qu'ils ont soumise à leurs pairs. Ils ont tenu ensuite une brève rencontre à Toronto qui a permis de faire ressortir beaucoup de points de vue partagés, mais aussi des différences d'opinion marquées. Celles-ci ont été résolues en partie par de nombreux échanges par courrier électronique et au cours de la rédaction des versions préliminaires du présent rapport. Les travaux du Groupe ont largement profité du processus d'examen par des pairs dont les résultats figurent à l'Annexe I. Toutefois, les membres pensent unanimement que davantage d'échanges de vive voix auraient bonifié les résultats de leurs travaux. Tous sont heureux d'avoir pu donner leur avis sur ce rapport qui constitue un effort louable de l'INSERM.

Courtes biographies du personnel et des membres du Groupe d'experts

Michael Brauer est professeur adjoint aux départements de médecine et d'hygiène professionnelle de l'université de la Colombie-Britannique. Il s'intéresse spécialement à la pollution atmosphérique, notamment à l'estimation des expositions, à l'épidémiologie et à la recherche sur les effets sur la santé, à l'évaluation et au contrôle de la qualité de l'air dans les bâtiments ainsi qu'au développement de méthodes d'échantillonnage. Il est diplômé (ScD) de la *School of Public Health* de l'université Harvard et de l'université de la Californie à Berkeley.

Kenny S. Crump est vice-président de la firme ICF Kaiser Engineers, Inc., K.S. Crump Group, Ruston, L.A. Il a une vaste expérience de l'estimation des risques (particulièrement des risques de cancer), des statistiques environnementales, de la conception et des analyses statistiques des bioessais ainsi que de l'épidémiologie environnementale et du cancer. Il a pris part à de nombreuses études publiques sur la santé, notamment les études ontariennes sur les dangers associés à l'amiante et au 2,4-D. Présentement, il est membre du *Committee on Environmental Health* de la *U.S. Environmental Protection Agency*. Il est diplômé (PhD) de l'université d'État du Montana, de l'université de Denver et de la Louisiana Tech University.

John M.G. Davis est un consultant en pathologie de la médecine du travail. De 1971 à 1990, il a dirigé le service de pathologie de l'*Institute of Occupational Medicine* d'Édimbourg, où il est agrégé supérieur de recherche honoraire du département de pathologie. Spécialiste réputé de l'application de méthodes expérimentales à l'évaluation des incidences de l'amiante sur la santé, il a fait partie du *Research Oversight Committee* du *Health Effects Institute*, recherche sur l'amiante, et de son *Asbestos Literature Review Panel*. Il est diplômé (ScD) de l'université de Cambridge et fellow du *Royal College of Pathologists (FRCPath)*.

Enzo Merler est titulaire de postes à l'Unité d'épidémiologie des cancers environnementaux, Centre international de recherche sur le cancer à Lyon, ainsi qu'à l'Unité d'épidémiologie du Centre d'étude et de prévention du cancer à Florence, Italie. Il a une vaste expérience de l'épidémiologie

des cancers et de l'hygiène professionnelle. Titulaire d'un doctorat en médecine de l'université de Padoue, il est également diplômé en épidémiologie de l'université de la Caroline du Nord à Chapel Hill. Il a également étudié à l'université de Florence.

F. Kenneth Hare, président du Groupe d'experts, est professeur émérite de l'université de Toronto.

Depuis 1977, il a présidé des groupes de travail sur la pollution atmosphérique transfrontalière (de concert avec la US National Academy of Sciences), sur l'hiver nucléaire, sur la pollution par le plomb et sur la sûreté nucléaire (pour le compte du gouvernement de l'Ontario). Il est diplômé des universités de London et de Montréal (PhD).

Ugis Bickis, directeur des études du Groupe d'experts, est vice-président et hygiéniste du

milieu/toxicologue de Phoenix OHC, Inc. Il est hygiéniste accrédité aux États-Unis et au Canada. Il a une vaste expérience des politiques de santé publique et est titulaire de plusieurs postes de professeur adjoint. Il détient un PhD en pharmacologie et toxicologie de l'université Queen's à Kingston, ainsi qu'un diplôme en ingénierie (de l'université de Toronto) et en zoophysologie (université du Manitoba).

Kartini Rivers, qui seconde le président, est secrétaire du Comité technique consultatif sur la sûreté nucléaire de l'Ontario Hydro, et a collaboré avec le président aux travaux de plusieurs comités de la Société royale.

APPENDICE I

RÉSUMÉ DES COMMENTAIRES FORMULÉS PAR LES PAIRS

Remarque : Les examinateurs ont travaillé à partir de la deuxième ébauche du rapport du Groupe d'experts. Certains des commentaires formulés dans le présent résumé ont déjà entraîné des changements dans le rapport final du Groupe. Par ailleurs, d'autres commentaires font référence à des passages de la deuxième ébauche qui ne figurent pas dans la version définitive du rapport.

Les membres du Groupe reconnaissent que les commentaires formulés par les pairs ont grandement contribué à leur travail.

RÉSUMÉ DES COMMENTAIRES FORMULÉS PAR LES PAIRS

Cinq examinateurs ont été sélectionnés par le Comité de la SRC sur les groupes d'experts pour examiner le rapport rédigé par le président du Groupe d'experts sur les risques associés à l'amiante (GERA). Chacun des cinq examinateurs a reçu une copie de la deuxième ébauche du rapport. Quatre examinateurs (A, B, C et E) ont pu soumettre au Groupe d'experts leurs points de vue en temps voulu. En vertu de la politique de la SRC, les examinateurs connaissaient le nom des membres du Groupe d'experts, mais étaient inconnus de ces derniers.

Selon les membres du Groupe, les examinateurs ont fait preuve de perspicacité, leur apport s'est révélé utile et dans l'ensemble, les commentaires envers le rapport préliminaire étaient positifs. Nombre des commentaires formulés par les examinateurs ont été mentionnés spécifiquement ou incorporés dans la version finale du rapport. Néanmoins, les commentaires sont résumés ci-dessous, étant donné qu'ils sont considérés comme fournissant (en eux-mêmes) de nombreux éléments de réponse aux questions posées par Santé Canada.

Tous les intervenants dans ce projet abondent dans le même sens : le manque de temps pour mener à bien cette tâche. Trois des examinateurs ont choisi d'en faire un point de discussion en regard de la tâche de la SRC; par exemple, l'un d'eux a établi un parallèle entre les délais accordés et le «nombre **d'années** qui ont été nécessaires à l'OMS, au BIT et au PISC, ainsi qu'aux gouvernements des États-Unis, du Royaume-Uni et (...) du Québec et de l'Ontario», tandis qu'un autre a terminé son document avec les phrases suivantes : «Dans l'ensemble, je considère que le Groupe d'experts a fait une bonne évaluation du rapport de l'INSERM, compte tenu du délai incroyablement court qui lui a été imposé. La ou les personnes qui ont fixé cet échéancier n'avaient vraisemblablement aucune idée de la complexité des questions en jeu.» Le quatrième examinateur a laissé entendre, par ailleurs, que la tentative faite par le Groupe dans le but de justifier les lacunes du rapport de l'INSERM en invoquant les contraintes de temps, n'était pas appropriée, du moins en ce qui a trait aux conclusions du rapport.

Voici, dans l'ensemble, les points de vue exprimés par les examinateurs sur le rapport préliminaire du GERA de la SRC :

- A : «...d'accord avec le contenu général de cette évaluation du rapport de l'INSERM.»
«dans l'ensemble...du bon travail...[etc.]»
- B : «...tentative raisonnable de revoir les aspects positifs et les faiblesses...»
«...d'accord avec la plupart des conclusions du rapport de la SRC...»
«...d'accord en particulier avec deux énoncés importants du rapport de la SRC» : la principale faiblesse du rapport de l'INSERM réside dans la sélection des articles d'épidémiologie utilisés pour l'évaluation des risques et la sous-estimation de la

différence qui existe entre les risques dus à l'exposition au chrysotile et ceux dus à l'exposition aux amphiboles.

- C : «...a rempli son mandat et a traité des questions connexes d'une manière adéquate et juste.»
«...résume avec exactitude...la structure et les principales conclusions du rapport de l'INSERM.»
- D : Il a appuyé spécifiquement les conclusions générales du rapport du GERA : «les scientifiques ne peuvent atteindre un consensus sur des questions litigieuses après deux semaines de lecture et deux jours de discussion en personne», et «un paragraphe fort bien inspiré, qui met en évidence la sottise potentielle d'un survol trop rapide d'un volume considérable de preuves scientifiques très complexes et des conséquences potentiellement désastreuses des décisions politiques prises à la hâte à la lumière de ce rapport.»
Lorsqu'il ne partageait pas entièrement le point de vue du Groupe d'experts, c'était [en général] dans la mesure où une approbation aurait dû être qualifiée, ou qu'un point de désaccord aurait dû être formulé avec plus de fermeté.
Ayant conclu, quant au rapport de l'INSERM, qu'«un examen, bien que superficiel, a permis de relever nombre d'exemples d'assertions inexactes et de fausses déclarations, ainsi que l'omission de faits importants qui risquaient toutefois de desservir la cause», cet examinateur craignait que «l'examen réalisé par le groupe d'experts ne soit pas suffisamment approfondi pour donner quelle qu'assurance que ce soit concernant la fiabilité et l'objectivité du rapport de l'INSERM».

Quelques examinateurs ont observé que le GERA a été confronté à des difficultés, même en tenant compte du manque de structure du rapport de l'INSERM.

Les commentaires de l'examineur C ont été particulièrement exhaustifs : il suggérait de reprendre la rédaction du rapport en suivant l'ordre, le style et la présentation des conclusions du rapport de l'INSERM. Il a également ajouté une foule de précisions (qui ne sont pas incluses ici) provenant de ses propres écrits conceptuellement recherchés. De la même façon, l'examineur B a laissé entendre que certaines hypothèses émises par l'INSERM (désignées par le terme «conclusions» dans le rapport du GERA, pour des fins de simplification, et parce que le groupe de l'INSERM avait, à un certain point, conclu que cette hypothèse serait, en fait, utilisée dans tous les cas) auraient dû, dans le rapport du GERA, être distinctes de la conclusion relative aux évaluations des risques de l'INSERM.

À l'examen, le rapport du GERA semble être une synthèse raisonnable et convaincante, même si, comme tout document consensuel, il n'est pas suffisamment **critique**, selon chacun des examinateurs.

Les principaux autres commentaires des examinateurs sont résumés ci-dessous, selon le plan de la deuxième ébauche du rapport du GERA, et en référence à ce rapport.

Au sujet des hypothèses, des conclusions et des recommandations de l'INSERM avec lesquelles le GERA **était d'accord**, un examinateur s'est demandé si toutes les fibres d'amiante sont effectivement cancérigènes : «Où est la preuve que le chrysotile pur, exempt de fibres de trémolite, est cancérigène pour l'humain?» À l'affirmation voulant que le modèle linéaire sans seuil soit utilisé par tous les organismes de réglementation, ce même examinateur a également ajouté : «...en dépit du fait que presque toutes les preuves épidémiologiques indiquent que ce modèle ne peut pas s'appliquer à l'exposition de l'humain au chrysotile.» Quant à l'utilisation que fait l'INSERM des limites réglementaires (en absence de données valables sur l'exposition) pour l'estimation des risques, et à la remarque du GERA (deuxième ébauche du rapport) qu'il s'agit là d'une pratique «raisonnable.. à condition que...», un examinateur a indiqué que cela «avait un certain sens pour des expositions professionnelles assorties des critères appropriés», mais que cela semblait «absurde» dans le cas d'expositions environnementales.

Les examinateurs ont élaboré davantage sur les points de **désaccord** qu'a manifestés le GERA à l'endroit du rapport de l'INSERM. Un examinateur a suggéré, qu'en plus des éléments mentionnés, il est «incorrect, trompeur et fallacieux» de faire des estimations ponctuelles des risques associés à l'amiante, étant donné l'hétérogénéité reconnue des estimations des pentes faites dans le cas du cancer du poumon, ainsi que la rareté et l'imperfection des données (particulièrement en termes d'évaluation de l'exposition) pour le mésothéliome.

Presque tous les examinateurs ont suggéré que l'accent devrait être mis sur le risque différentiel que présentent les amphiboles et le chrysotile, en particulier pour le mésothéliome. Seul un examinateur semblait d'accord avec l'INSERM à ce sujet et a cité l'article de A.H. Smith et de C.C. Wright paru en 1996 dans *Am. J. Int. Med.* 30:252 et intitulé «Chrysotile asbestos is the main cause of pleural mesothelioma». Par contre, les autres se sont opposés avec force à ce concept. «La différence de risque entre les expositions à du chrysotile commercial et les expositions à d'importantes quantités de fibres d'amphiboles...sont notables et sans exception.» Le même examinateur a écrit, au sujet du travail réalisé par l'INSERM, que «toutes les études mentionnées au chapitre 9 portaient sur l'exposition à d'importantes concentrations de crocidolite et aucune d'entre elles ne convenait à l'estimation du risque de mésothéliome associé au chrysotile». Un autre examinateur a souligné que l'interprétation qu'a faite l'INSERM des données toxicologiques (chez l'animal) obtenues à partir de différents types de fibres reposait sur une méthode désuète de mesure gravimétrique des doses instillées. Quant à l'exposition professionnelle, il a désigné les études dont les résultats avaient révélé l'importance, en termes de risque relatif, à la fois du type de fibres et du procédé industriel, ce qui, selon lui, est manifeste dans le rapport de l'INSERM, à l'examen des données du SMR (extraites du rapport du HEI-AR) présentées au Tableau C. De plus, le fait que l'INSERM «cible» le chrysotile a été mis en question, étant donné que «le gradient exposition-effet utilisé pour le cancer du poumon

était fondé sur l'étude de 10 cohortes exposées dans une large mesure aux amphiboles (peut-être de 20 à 40 % en moyenne), ce qui est de beaucoup supérieur à l'exposition des populations générales dans les pays industrialisés (< 2 %). Selon lui, comme ce gradient n'était pas mesuré pour le chrysotile, présent seul ou même en grande partie, les annotations des tableaux étaient «trompeuses et dépourvues de fondement scientifique». Le troisième examinateur a simplement relevé ce point comme l'un des deux énoncés principaux du rapport de la SRC avec lesquels il était en accord, à savoir que dans son rapport, l'INSERM sous-estime la différence qui existe entre les risques que présentent le chrysotile et les amphiboles.

Quant à l'énoncé du GERA indiquant que le rôle des expositions dans le cas de mésothéliome chez la femme était «moins bien établi», un examinateur a déclaré que cela était «tout à fait faux». Par ailleurs, un autre examinateur, qui était pourtant d'accord avec le GERA, estimait que le mésothéliome chez la femme représente une faible proportion du nombre total de ce type de tumeurs et que, par conséquent, différentes approches «ne seraient pas susceptibles d'affecter dans une trop grande mesure l'évaluation globale du risque».

Deux examinateurs ont remis en question le recours par l'INSERM d'un modèle linéaire sans seuil. L'un d'eux a indiqué qu'il ne s'agissait pas là de la meilleure solution en termes de vraisemblance, que les modèles sub-linéaires correspondaient mieux à ce qui se passe en milieu de travail (selon une exposition cumulée), et que les effets de seuils sont certainement plausibles du point de vue biologique (c.-à-d. en considérant la surcharge des mécanismes de défense). Un autre a souligné que le recours à «l'indice cumulé» d'exposition est de nature douteuse du point de vue biologique, et que l'intensité et la durée devraient (plutôt) être prises en compte séparément. Il a également insisté sur le fait que «plusieurs études à grande échelle suggèrent la probabilité d'un seuil sans effet pour le chrysotile à tous les niveaux d'intensité, sauf les plus élevés». Il a poursuivi en stipulant qu'en général, «une grande faiblesse du rapport de l'INSERM... est l'incapacité de traiter avec toute l'attention requise les deux sujets suivants : le niveau de risque associé à l'intensité de l'exposition au chrysotile commercial et le degré auquel la cancérogénicité du chrysotile chez l'humain est attribuable aux fibres de trémolite. Il ne savait pas précisément si ces points avaient été pris en compte d'une manière adéquate soit par l'INSERM, soit par le GERA.

Pour ce qui est des prévisions concernant l'apparition de maladies, un examinateur estimait qu'il faudrait souligner que l'incidence de mésothéliome était vraisemblablement surestimée d'environ 1/3, à cause des mésothéliomes non dus à l'amiante, et que les estimations de cancer du poumon étaient très incertaines.

L'un des examinateurs a suggéré de préciser les termes employés par le Groupe pour décrire les résultats différents obtenus à partir des deux méthodes d'analyse de l'air échantillonné (microscopie électronique à transmission [MÉT] et microscopie à contraste de phase [MCP]), c.-à-d. en soulignant le fait que les résultats obtenus par MCP sont généralement inférieurs à

ceux obtenus par MÉT et, qu'en conséquence (et contrairement au résumé présenté par l'INSERM), les coefficients de risque sont plus élevés qu'ils ne l'auraient été si les mesures avaient été faites par microscopie électronique.

Quant à la «préférence» marquée du GERA d'avoir vu des estimations des risques fondées sur «les véritables expositions courantes en France», un examinateur a suggéré que le GERA aurait dû fournir plus de détails sur la méthode d'échantillonnage de l'air, ainsi que sa fiabilité et ses limites, avant de critiquer les fondements de l'INSERM en ce qui concerne la caractérisation des risques.

Enfin, voici les observations sur la réponse du GERA aux quatre questions de Santé Canada. Trois d'entre elles (n° 1, 3 et 4) ont suscité des commentaires de la part des examinateurs, alors que la question n° 2 ne semble pas avoir été commentée spécifiquement .

SC n° 1 : Toutes les études essentielles ont-elles été incluses?

Un examinateur estimait qu'il n'était pas nécessaire de présenter les points de vue fort divergents du groupe d'experts sur cette question. Toutefois, cette question (toutes les études essentielles ont-elles été incluses) s'avère également être le sujet sur lequel les examinateurs semblaient le plus divisés.

Deux examinateurs estimaient que l'INSERM avait fait un travail honorable à ce titre. «L'INSERM a présenté une bonne revue des articles publiés. Les références manquantes peuvent refléter un biais, mais il s'agit dans la plupart des cas d'interprétations divergentes des données d'origine largement reconnues.» L'autre examinateur a indiqué que, bien que l'INSERM puisse avoir exclu des articles qui allaient à l'encontre de sa position, «certains des articles également omis appuient fermement la position de l'INSERM».

Les deux autres examinateurs ont été plus directs. L'un a affirmé que la sélection des articles d'épidémiologie utilisés pour l'évaluation des risques était une grande faiblesse du rapport de l'INSERM, et a suggéré que le GERA évalue (davantage?) les conséquences de l'exclusion de certaines études. L'autre a indiqué que, bien que la bibliographie soit longue et remarquablement complète, il semble beaucoup moins évident que le contenu de ces articles ait été prise en compte d'une manière attentive et appropriée, ce qui donne des indications plutôt sérieuses sur la nature du parti pris dont le rapport du GERA fait mention.

SC n° 3 : Faiblesse due au fait que des études essentielles ne sont pas incluses.

Un examinateur a soulevé la question de la puissance statistique, et ce qui pourrait être lié au parti pris du choix des articles, c.-à-d. dans quelle mesure nos connaissances

reposent sur l'information publiée : « les 14 (maintenant au moins 16) cohortes représentent un échantillon "opportuniste" de circonstances d'expositions environnementales de la population générale». «À quel point la population générale est-elle réellement exposée à l'amiante...ou [spécifiquement] à l'amosite?» Il a proposé de «pondérer les études en fonction des "fractions d'échantillonnage" des véritables expositions environnementales».

En outre, il estimait que l'incapacité d'approfondir suffisamment la question de savoir si les expositions actuelles sont associées ou non à un risque accru constitue un élément important, qui devrait être souligné dans le Résumé.

SC n° 4 : Les enjeux font-ils l'objet d'une discussion critique adéquate?

Nous avons déjà mentionné qu'un examinateur estimait que le GERA était trop critique envers l'INSERM, car il (le GERA) n'avait pas donné suffisamment de détails sur les faiblesses associées à la surveillance de la qualité de l'air. Par contre, un autre examinateur a indiqué que bien que le Groupe d'experts ait peut-être utilisé des termes appropriés pour une revue scientifique, il a été «indulgent» à l'endroit de l'INSERM en ce qui a trait à un document sur l'évaluation des risques. «Pour une évaluation des risques sur laquelle reposent des décisions relatives à la gestion des risques, il faut dire que ces estimations des risques sont trompeuses pour les décideurs. Les expositions présumées **doivent** être supérieures aux expositions de la population de la France par deux ordres de grandeur, et non pas "peuvent"... C'est peu dire!» Il a également convenu que le GERA devrait mettre l'accent sur le fait que l'INSERM aurait dû utiliser les niveaux réels d'exposition intra-murale mesurés dans les autres pays.

En résumé, voici comment on pourrait caractériser les quatre examinateurs : l'un semblait positif à l'endroit du rapport de l'INSERM; un autre semblait critique à l'endroit du rapport du GERA dans la mesure où (selon lui) il n'était pas suffisamment approfondi; et les deux autres semblaient plutôt se rallier à la démarche du GERA de la SRC, tout en soulignant (dans un cas en particulier) sous plusieurs aspects différents, ou à un niveau plus important, diverses lacunes du rapport de l'INSERM.

Les commentaires de tous les examinateurs ont permis d'enrichir le contenu et la présentation de la version finale du rapport du GERA.

ANNEXE I

Commentaires sur l'analyse des effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante réalisée par le groupe d'expertise collective de l'INSERM

Commentaires par :

Professeur M. Brauer

Monsieur K.S. Crump

Monsieur J.M.G. Davis

Docteur E. Merler

Les commentaires formulés par les panelistes ont servi de point de départ aux discussions du groupe d'experts. Les auteurs ont respecté les préférences individuelles en ce qui a trait au style de présentation des références.

Observations du

Professeur M. Brauer

Commentaires généraux sur le rapport

Les commentaires généraux qui suivent sont présentés à la suite d'une étude du rapport préparé par le groupe d'expertise collective INSERM et intitulé «Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante» et d'une évaluation de matériel additionnel préparé à partir de documents examinés par des pairs. Ces commentaires se présentent sous forme d'un examen critique, mais il faut reconnaître, cependant, que lorsqu'on s'attend à ce que tous les éléments nécessaires soient présents dans le rapport, il est plus facile de le critiquer que d'y voir des aspects positifs. Finalement, ces commentaires sont présentés dans l'optique selon laquelle la question la plus importante en matière de gestion du risque est la détermination du risque associé à une faible exposition non professionnelle. Mon point de vue est celui d'un expert de l'évaluation de l'exposition et de la qualité de l'air intérieur dans des circonstances où l'amiante est un polluant de l'air intérieur qui pose des inquiétudes. Il s'ensuit que ma lecture du rapport INSERM a été influencée par l'opinion voulant que l'exposition professionnelle à l'amiante soit clairement associée au cancer du poumon, à l'amiantose et au mésothéliome.

Il est curieux de constater que, dès le départ, le rapport INSERM met beaucoup l'accent sur l'examen de données historiques voulant que l'exposition professionnelle à l'amiante soit associée à des risques élevés de cancer du poumon, d'amiantose et de mésothéliome. À cet égard, les auteurs du rapport donnent des explications sur des études épidémiologiques pertinentes et décrivent de nombreuses questions qui continuent de faire l'objet d'une controverse – l'attribution de décès attribuables au cancer du poumon lorsque l'amiantose n'est pas en cause, l'hypothèse amphibole, la courbe dose-réponse linéaire sans seuil. Quoiqu'il en soit, je crois que le rapport n'expose pas avec suffisamment de précision les faits au sujet du risque associé à l'exposition intra-murale et environnementale ou au sujet des niveaux actuels d'exposition professionnelle, lesquels sont probablement différents (pas nécessairement inférieurs) de ceux observés chez les cohortes historiques évaluées dans le cadre d'études épidémiologiques. Mon approche consiste essentiellement à :

- 1) examiner les niveaux d'exposition intra-murale, environnementale et professionnelle; mener une étude détaillée de l'épidémiologie professionnelle;

- 2) expliquer que les risques associés à une exposition intra-murale et environnementale ne sont pas écartés, même si le rapport ne contient pas de données à cet égard;
- 3) expliquer que le rapport ne contient pas de données à l'appui d'un modèle dose-réponse autre qu'un modèle linéaire sans seuil;
- 4) extrapoler les données épidémiologiques professionnelles à plusieurs scénarios hypothétiques sur l'exposition (professionnelle, intra-murale et environnementale) en utilisant un modèle linéaire sans seuil.

Il y a très peu d'intérêt à discuter du point 1. Le rapport présente un examen raisonnable, quoique non exceptionnel, des données existantes. Cependant, les auteurs ne critiquent pratiquement pas la pertinence des données sur l'exposition professionnelle pour l'évaluation du risque associé à l'exposition non professionnelle.

En ce qui concerne le point 2, il est difficile de contester les conclusions du rapport voulant qu'il n'existe pas de données adéquates permettant d'évaluer le risque associé à l'exposition non professionnelle et que, pour cette raison, la possibilité d'un risque accru ne peut être écartée. Les auteurs du rapport reconnaissent qu'il n'existe pas de données à l'appui de la possibilité d'un risque accru associé à une exposition non professionnelle. En dépit de cela, l'approche du rapport à l'égard de la question de l'exposition non professionnelle est quelque peu biaisée. Comme il est indiqué dans le rapport, il serait très difficile, sinon impossible, de déceler un risque extrêmement faible associé à une faible exposition. Pourtant, dans l'analyse finale du rapport, on utilise, à titre de référence, des scénarios d'exposition fondés sur des ordres de grandeur de 1 à 2 fois plus élevés que ceux actuellement expérimentés. Il est tout à fait correct, d'un point de vue méthodologique, d'utiliser des scénarios d'exposition établis en fonction de limites réglementaires; cependant, aucune justification n'est présentée à l'égard d'une telle approche. Puisque ce niveau d'exposition – sans compter les hypothèses portant sur la durée et sur d'autres aspects temporels de l'exposition – n'est aucunement représentatif des expositions actuelles, les estimations quantifiées du risque, quoique techniquement correctes, ne sont vraiment pas raisonnables.

On pourrait débattre indéfiniment de la question de savoir si un modèle linéaire sans seuil doit être appliqué à l'extrapolation. Le rapport donne peu d'explications permettant de justifier une telle approche. On y explique qu'il n'existe pas d'autre modèle plus adéquat et que l'approche linéaire sans seuil est, encore aujourd'hui, la méthode employée habituellement par les autorités pour l'évaluation du risque. Cela est cependant plus ou moins vrai. Les auteurs du rapport omettent d'examiner plusieurs études qui indiquent la possibilité d'un seuil ou qui présentent l'argument voulant que, même si un seuil mécaniste existait, il serait difficile, voire impossible, de le déceler en menant des études de la

population ne reposant pas sur une évaluation de l'exposition individuelle. Ceci peut s'expliquer du fait que, dans les études de la population, les différences liées aux sensibilités individuelles peuvent masquer la présence d'un seuil même si, dans les faits, un seuil existe dans la véritable relation biologique dose-réponse. Il aurait été probablement plus raisonnable d'évaluer au moins l'effet d'une autre relation dose-réponse sur les estimations du risque.

Toujours en ce qui concerne les estimations du risque, on peut se demander quelle pente dose-réponse (dérivée d'une exposition professionnelle) s'applique le mieux aux expositions intra-murale et environnementale. Cela n'a pas été fait dans le rapport. On se contente de se reporter aux évaluations du risque précédentes, en indiquant tout simplement qu'il est raisonnable d'utiliser les mêmes pentes qu'auparavant. Encore là, cette approche est tout à fait valable, mais les auteurs du rapport, en omettant d'aborder ce problème, n'apportent rien de neuf à notre compréhension du risque associé à l'amiante.

Quant aux questions soulevées par Santé Canada, j'ai résumé mes impressions à l'aide du tableau suivant, en utilisant la matrice suggérée par le président du panel.

	Études critiques incluses	Présentation détaillée des études	Lacunes non examinées	Examen critique
Évaluation de l'exposition	X	–	X	–
Dossier expérimental	? incapable d'évaluer	X	X	?
Matériel épidémiologique	+	X–	X	–

X = adéquat

– = inadéquat

+ = plus qu'adéquat

1. A-t-on inclus toutes les études critiques / la preuve est-elle complète?

Généralement oui – à quelques exceptions près, bien qu'on accorde plus d'attention à certaines études qu'à d'autres. Plusieurs exemples sont examinés ci-après dans le cadre de discussions sur des questions spécifiques. Cependant, bien que la plupart des études critiques soient incluses, les auteurs du rapport omettent d'aborder leur pertinence à l'égard de la

question à laquelle on devrait accorder le plus d'attention, soit à celle de savoir si les expositions actuelles sont associées à un risque accru. Les auteurs du rapport affirment qu'on ne le saura jamais avec certitude pour des niveaux d'exposition aussi faibles. En conséquence, il ne semble pas approprié d'évaluer le risque associé à ces expositions sans avoir aucune certitude concernant leur occurrence et leur fréquence aux niveaux de base choisis (0,025 f/ml – les données indiquent que l'exposition intra-murale est $< 0,002$ f/ml et probablement encore beaucoup plus faible dans la plupart des cas). Des preuves indiquent également que ces niveaux d'exposition vont en diminuant.

2. Est-ce que les études critiques sont présentées avec un niveau de détail suffisant pour justifier les conclusions concernant la caractérisation du risque / est-ce que la preuve est assez détaillée?

On accorde plus d'importance à certaines études qu'à d'autres et, en général, on n'examine pas d'un oeil suffisamment critique la façon dont les études historiques de cohortes sur l'exposition professionnelle peuvent ou ne peuvent pas être adaptées à l'évaluation de l'exposition intra-murale/environnementale et professionnelle actuelle. Les méthodes (évaluation du risque) utilisées sont raisonnablement valables, mais l'exercice n'est pas bien justifié puisqu'on fournit très peu de données pertinentes sur l'exposition. En général, on met surtout en évidence des expositions professionnelles qui sont peu pertinentes à l'égard des expositions actuelles. On a clairement démontré que l'exposition professionnelle est associée à un risque accru de cancer du poumon et de mésothéliome, ce dont les auteurs du rapport conviennent pertinemment. La question à laquelle on ne répond pas clairement et qui est, cependant, la plus pertinente, est de savoir si les expositions (actuelles), qui sont beaucoup plus faibles, sont elles aussi associées à des risques significativement élevés – le rapport ne répond pratiquement pas à cette question, mais examine brièvement (d'une façon quelque peu biaisée) le manque de preuves directes, en soulignant qu'une telle lacune (fréquemment rencontrée en épidémiologie environnementale) ne signifie pas qu'il n'existe pas de relation de cause à effet. On poursuit en calculant les risques associés à ces faibles niveaux d'exposition.

3. Y a-t-il des lacunes dans les études critiques qui n'ont pas été présentées ou des faiblesses dans les éléments de preuve qui n'ont pas été prises en considération?

Globalement, les auteurs du rapport semblent pencher vers l'hypothèse d'un risque accru associé à l'exposition à l'amianté – **ainsi, chaque fois qu'une décision reposant sur des preuves controversées ou limitées doit être prise, c'est une approche conservatrice qui est adoptée (en fonction du risque le plus élevé). Bien que cette approche soit tout à fait valable – on explique en fait que c'est la méthode recommandée pour une évaluation du risque réglementaire – les auteurs du rapport n'expliquent pas que les risques estimés**

devraient être conséquemment considérés comme des limites supérieures et non comme l'estimation la plus juste du risque réel. Si les auteurs du rapport avaient présenté une telle explication, nombre des hypothèses spécifiques prises en considération dans le cadre de l'évaluation du risque auraient été acceptables. Cependant, à la lecture du rapport, on a l'impression que ces hypothèses sont des faits indiscutables ou les interprétations les plus vraisemblables des données existantes. En général, la faiblesse des rapports et des études individuelles est prise en considération et on soutient qu'il s'agit des meilleures données disponibles.

4. Les questions relatives à la caractérisation du risque sont-elles suffisamment débattues?

Non, le rapport ne contient pas une analyse *critique* de cette question – le rapport présente plutôt une revue des travaux réalisés par d'autres groupes (le rapport du HEI*, p. ex.). En fait, le rapport s'appuie largement sur d'autres évaluations et adopte une approche conservatrice à l'égard de l'évaluation du risque associé à l'exposition non professionnelle. Il s'ensuit que les auteurs du rapport ne présentent pas beaucoup de détails susceptibles de nous éclairer sur l'ampleur du risque associé aux niveaux actuels d'exposition à l'amiante et n'évaluent pas avec sérieux les possibilités liées à l'utilisation de méthodes autres que la méthode usuelle d'évaluation du risque utilisée par les autorités (c'est-à-dire une approche conservatrice).

Plusieurs questions plus spécifiques sont examinées d'une manière plus détaillée.

Risque d'exposition intra-murale / environnementale

Comme il est indiqué dans le rapport, l'argument selon lequel l'exposition intra-murale ou environnementale est associée aux mésothéliomes repose sur le fait que ceux-ci ne sont pas, dans certains cas, liés à une exposition identifiée (de 10 à 30 % des cas). On suggère que ceux-ci seraient liés à une exposition urbaine ou passive (et à d'autres voies) ainsi qu'à une exposition professionnelle indéterminée. Les auteurs du rapport reconnaissent que presque tous les cas où l'exposition est connue sont liés à une exposition professionnelle ou para-professionnelle. Les auteurs suggèrent également – la question n'est cependant pas débattue dans le rapport – que les mésothéliomes peuvent être associés à d'autres risques d'exposition non professionnelle et que ces derniers peuvent indépendamment ou conjointement être reliés aux risques d'exposition intra-murale ou environnementale à l'amiante (rayonnement, substances chimiques, virus, etc.). Aucune étude épidémiologique n'a été réalisée dans le but d'évaluer ces possibilités.

* Health Effects Institute

Les auteurs du rapport affirment qu'il est difficile de déterminer si un risque est associé à l'environnement (proximité de sources industrielles) en raison de l'effet confondant de l'exposition professionnelle et de l'exposition para-professionnelle dans les collectivités touchées. Les études cas-témoins présentent peu de preuves ou des preuves non probantes à l'appui d'une telle corrélation. En reconnaissant que les lacunes de l'étude n'excluent pas la possibilité d'un surcroît de risque – on conclut que les risques, s'ils existent, sont probablement faibles. Une récente étude réalisée au Québec (Cantons-de-l'Est) (Camus, 1996) décrite dans le rapport INSERM (sur les femmes, pour qui les risques associés à une exposition professionnelle sont moindres) – présente peu de preuves à l'appui d'une corrélation entre le chrysotile et un risque élevé de cancer de la plèvre et aucune preuve à l'appui d'une corrélation entre le chrysotile et le cancer du poumon, bien qu'une corrélation soit possible entre le trémolite et le mésothéliome.

Dans le rapport (page 302), on mentionne que l'incidence des mésothéliomes dans différents pays est le meilleur indicateur épidémiologique de l'exposition à l'amiante, bien que cette hypothèse ne soit pas réellement justifiée. Il semble, en effet, qu'on pourrait obtenir des estimations plus fiables à l'aide de matrices travail-exposition fondées sur des mesures et des renseignements se rapportant à des postes particuliers parce qu'elles utilisent des données individuelles. L'incidence des mésothéliomes n'est qu'un indicateur du niveau d'exposition causant l'apparition de mésothéliomes. Si un seuil est établi à l'égard des mésothéliomes, leur incidence *ne constitue pas* un indicateur utile de l'exposition. Cette approche permet de déterminer ceux qui ont été soumis à une forte exposition, non ceux qui ont été soumis à une faible exposition ou ceux qui ont été soumis à une forte exposition sans avoir pour autant développé de mésothéliomes. En outre, si l'on suppose qu'il existe des variations de charge corporelle d'amiante individuelles associées à des niveaux équivalents d'exposition ou, encore, si l'on suppose que de telles variations ont une incidence sur le potentiel de doses équivalentes d'amiante à causer des mésothéliomes, il est clair que l'incidence des mésothéliomes NE CONSTITUE PAS en soi un indicateur fiable de l'exposition à l'amiante.

Dans le rapport, on mentionne également que parmi les études sur l'exposition environnementale et industrielle, les seules ayant permis d'établir une corrélation avec des risques accrus sont celles où l'exposition était avant tout liée aux amphiboles ou aux fibres mixtes (contenant des amphiboles).

Les auteurs du rapport suggèrent que, pour évaluer l'exposition intra-murale et environnementale, la méthode la plus appropriée (citée comme étant la «moins inappropriée») consiste à déterminer l'incidence du mésothéliome précoce (c'est-à-dire pouvant être associé à une exposition durant l'enfance). Cependant, les données sur l'incidence du mésothéliome précoce ne sont pas suffisamment probantes pour permettre d'établir un lien avec une exposition intra-murale et environnementale. Ces données, qui suggèrent qu'une exposition

précoce n'a pas d'incidence sur la période de latence du mésothéliome, n'ont pas permis pas de mettre en évidence une augmentation parallèle de l'incidence du mésothéliome chez les hommes et chez les femmes dans aucun pays durant les années 1990, sauf en Australie (où l'augmentation est beaucoup plus forte chez les hommes que chez les femmes – une exposition intra-murale ou environnementale laisserait supposer une augmentation similaire chez les deux sexes). Une augmentation parallèle de l'incidence du mésothéliome chez les hommes et chez les femmes durant les années 1990 suggérerait que l'exposition non professionnelle est un facteur de risque, car cette augmentation correspondrait au début de la période de survenue des cas de mésothéliome, après le temps de latence reconnu, chez les personnes exposées au moment où l'on a commencé à employer abondamment l'amiante dans les matériaux de construction au cours des années 1960 et 1970. Il ne faut pas, cependant, accorder trop d'importance à ces données relativement préliminaires puisque, même si les auteurs du rapport affirment pertinemment qu'il n'y a pas de données épidémiologiques fiables concernant les effets d'une exposition urbaine et intra-murale, cette question demeure extrêmement importante du fait que la période de latence suivant une exposition à la plupart des types d'utilisation de l'amiante dans les bâtiments n'est pas encore terminée ou vient de se terminer.

Extrapolation des données épidémiologiques professionnelles aux expositions intra-murales ou environnementales

La majeure partie du rapport traite d'exposition professionnelle; on y trouve peu d'information sur ce qui distingue ce type d'exposition des expositions intra-murale et environnementale (intensité, durée, type de fibre, friabilité, etc.). On pourrait ainsi arriver à des conclusions différentes pour chaque type d'exposition (exposition professionnelle par rapport à exposition environnementale).

Même si les auteurs du rapport concluent qu'aucune preuve épidémiologique ne soutient l'existence d'une corrélation, ils ont quand-même calculé les estimations du risque pour ces scénarios d'exposition, et ce, malgré le fait que celles-ci ne soient peut-être pas significatives. Or, compte tenu de ces estimations, il est manifeste qu'aucune étude n'a suffisamment de puissance pour déceler un risque élevé. Autrement dit, l'existence éventuelle d'un risque excessif lié à l'exposition intra-murale ou environnementale aurait été difficile à déterminer (p. 386 - calculs de la puissance statistique).

Le rapport ne traite pas des possibilités de co-exposition professionnelle; certaines analyses (huile minérale, p. ex.) ont révélé que la co-exposition n'avait aucun effet. Ces résultats pourraient influencer sur les estimations liées au cancer du poumon – il pourrait y avoir d'autres agents cancérigènes agissant de façon indépendante ou conjointe dans les milieux de travail.

Seuil

La plus récente analyse de la cohorte de travailleurs des mines et des moulins du Québec fournit certains éléments de preuve concernant l'existence d'un seuil pour le cancer du poumon (JC McDonald *et al.*, Br J Ind Med 1993; 50;1073-1081 - The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: mortality 1976-1988). L'étude révèle l'existence d'un seuil établi à 15-45 f/ml pour 20 ans d'exposition dans le cas du cancer du poumon. L'analyse de conditions d'exposition indique l'absence de risque accru dans le cas d'une exposition <15 mppcf (environ 52,5 f/ml). [Le coefficient de conversion utilisé est 3,5 f/ml par mppcf.]

Le rapport indique, à juste titre, que les données n'appuient pas l'utilisation de modèles dose-réponse autres pour le cancer du poumon ou le mésothéliome. Cependant, les données ne justifient pas non plus l'utilisation d'un modèle sans seuil associé aux faibles niveaux d'exposition actuels. L'approche modérée choisie consistait à utiliser un modèle linéaire sans seuil; il importe toutefois de noter qu'il s'agit en fait d'un choix qui n'est ni confirmé ni démenti par les données épidémiologiques. Ainsi, Ilgren et Browne estiment qu'un examen de la documentation sur les études réalisées sur des humains et les études expérimentales laisse nettement entendre qu'il existe un seuil pour le mésothéliome. Or, cet examen n'a pas été pris en considération dans le rapport INSERM (Ilgren EB, Browne K., Reg Tox Pharmacol 1992; 13:116-132). Les résultats des études chez l'animal viennent également appuyer l'existence d'un seuil pour l'amiantose et, plus important encore, pour le cancer du poumon associé à l'amiante. On n'a toutefois pas déterminé clairement si le modèle animal utilisé dans le cas du cancer du poumon associé à l'amiante représente adéquatement le modèle humain; il est donc raisonnable, compte tenu de la grande quantité de données épidémiologiques disponibles, de se baser sur ces données (qui reposent souvent sur des études sur les animaux) pour évaluer le risque.

Des études environnementales réalisées au Québec (Cantons-de-l'Est) révèlent que les résidents qui n'ont pas travaillé dans les industries présentent des charges corporelles de fibre supérieures par rapport à d'autres populations urbaines, mais que rien n'indique un risque accru de cancer du poumon. Par ailleurs, des études réalisées par Newhouse (matériaux de friction), Gardner (ciment) et Neuberger (ciment) portant sur des sujets exposés à des concentrations de 1-5 f/ml n'ont indiqué aucun risque accru de cancer du poumon. On a, en fait, allégué que le seuil hypothétique est celui auquel l'amiante est produite.

[Si on inclut l'étude environnementale québécoise (Camus, 1996) ainsi que les études des tâches des préposés à l'entretien (changements radiologiques observés en l'absence de cancer du poumon), il semble qu'il existe effectivement un seuil – cependant, le rapport indique, à juste titre, qu'il est pratiquement impossible de détecter si les risques sont faibles...]

Exposition para-professionnelle

Le rapport donne à penser que le risque accru de mésothéliome chez les personnes exposées à l'amiante par le biais d'activités para-professionnelles ou domestiques est bien établi, mais il ne justifie pas cette information. Seules quelques études sont mentionnées, mais ces dernières n'ont pas fait l'objet d'un examen critique et ne sont pas présentées avec suffisamment de détails pour permettre un tel examen. Il n'y a presque pas de données sur le cancer du poumon et le risque associé à l'exposition para-professionnelle. De plus, les auteurs ne fournissent absolument aucune information concernant les niveaux de risque associés à l'exposition para-professionnelle (ils mentionnent qu'il n'y a pas de données disponibles sur les activités de DIY, mais ils laissent entendre qu'il existe peut-être des données sur d'autres types d'exposition para-professionnelle (exposition du conjoint, p. ex.) même si ces données ne sont pas présentées - p. 135).

Étant donné que l'exposition para-professionnelle semble se classer au deuxième rang (après l'exposition professionnelle) pour ce qui est des cas de mésothéliome et que ce type d'exposition est, en général, inférieur à l'exposition professionnelle correspondante, les auteurs ne présentent pas suffisamment de données pour déterminer avec exactitude à quoi correspond le niveau d'exposition para-professionnelle par rapport au niveau d'exposition professionnel (dans quelle mesure les données sur l'exposition sont-elles fiables?). Certains auraient pu s'attendre à ce que ces niveaux d'exposition intermédiaire puissent être utilisés pour trouver des réponses aux questions concernant l'exposition intra-murale ou l'exposition environnementale et même à ce que les études sur l'exposition para-professionnelle servent de point de départ plus réaliste pour extrapoler les expositions de faible niveau, au lieu d'utiliser les expositions professionnelles de niveau élevé.

Type de fibres et composition des fibres

L'incertitude des estimations (!) (Nicholson - taux accru de cancer du poumon par emploi) peut être attribuable aux différences quant à la répartition des fibres en fonction de la taille parmi les différentes utilisations professionnelles de l'amiante. Nicholson estime que cette variable est plus importante que l'hypothèse amphibole. Dement (*Am J Indust Med*, 1983; 4:399-419) montre qu'il y a une proportion beaucoup plus élevée de fibres longues dans les textiles que dans les produits de friction ou le ciment. La question de la longueur des fibres n'est pas vraiment analysée dans le rapport, même si on a laissé entendre que l'importance de cette variable est égale ou supérieure au type de fibre.

Des comparaisons internationales révèlent l'importance des amphiboles (les augmentations les plus importantes ont été observées en Australie et en Afrique du Sud; la France enregistre une incidence plus faible et l'amiante utilisée contient moins d'amphiboles), mais l'hypothèse amphibole est fortement contestée dans le rapport. Même si de nombreuses données vont à l'encontre de l'hypothèse amphibole, il semble que l'on puisse alléguer que le manque de données d'exposition relative à la contamination par trémolite lors d'expositions prépondérantes au chrysotile combinée aux données fiables qui appuient le fait que les

risques associés aux amphiboles sont supérieurs aux risques associés au chrysotile ne réfutent pas la vraisemblance de l'hypothèse amphibole. Toutefois, cela n'est peut-être pas important dans le contexte de la gestion des risques puisqu'une grande partie du chrysotile est contaminé par le trémolite. Toutes les études géologiques signalées portent sur le trémolite, souvent en combinaison avec le chrysotile.

Amiantose – cancer du poumon attribuable à l'amiante

Le nombre de cancers du poumon attribuables à l'amiante repose sur l'hypothèse selon laquelle la présence de l'amiantose n'est pas nécessaire. Dans le cas de la cohorte des travailleurs du ciment de la Nouvelle-Orléans, par exemple, on soutient que l'amiantose est fonction de la dose et que si l'amiantose est un précurseur nécessaire du cancer du poumon lié à l'amiantose, la corrélation entre l'amiantose et la dose-réponse peut donc être utilisée pour évaluer la corrélation avec le cancer du poumon. On observe peu de cas d'amiantose pour des expositions inférieures à 30-40 f/ml-année (preuve de l'existence d'un seuil). Des analyses indirectes (Barroetavena *et al.*, Am J Indust Med 1996; 29:183-185 «Unrecognized asbestos-induced disease») indiquent que la présence de l'amiantose n'est pas nécessaire dans le cas du cancer du poumon attribuable à l'amiante – c'est-à-dire que l'on allègue que les estimations du nombre de cancers du poumon attribuables à l'amiante sont deux fois plus élevées que celles du nombre de mésothéliome et que ce nombre de cancers du poumon dépasse de beaucoup le nombre de cas d'amiantose dans la même population.

La question prête toujours à controverse, mais les auteurs du rapport adoptent un point de vue sans vraiment reconnaître qu'il s'agit toujours d'une question ouverte et sans discuter de l'incidence de cette «décision» sur l'évaluation du risque. En général, le consensus, qui repose principalement sur des arguments mécanistes et NON sur des données épidémiologiques, veut qu'il n'y ait aucune raison de donner à penser que la présence de l'amiantose est nécessaire pour qu'un cancer du poumon puisse être attribué à l'amiante. En conséquence, la question consiste à déterminer quelles sont les hypothèses formulées et dans quelle mesure on désire être prudent en attribuant les risques à l'exposition à l'amiante. La limite inférieure du nombre de cancers du poumon attribuables à l'amiante est celle où il y a également des signes d'amiantose. L'approche adoptée par les auteurs du rapport INSERM est celle qui a été établie à partir des études de cohortes professionnelles où on observait une corrélation significative entre le cancer du poumon et l'intensité et la durée d'exposition. Compte tenu des niveaux de compréhension actuels, cette approche semble justifiée et n'apparaît pas modérée outre mesure dans son évaluation du risque de cancer du poumon attribuable à l'amiante.

Autres

Quand on examine la strate professionnelle, il est clair que des risques relativement élevés sont associés à certains emplois et que des risques indécélables sont associés à d'autres

(p. 302), ce qui semble mettre en cause des types d'exposition professionnelle (élevée) particuliers. Il serait raisonnable d'alléguer que même de faibles niveaux d'exposition ne présenteraient aucun risque décelable (même s'il peut y avoir un faible risque indécélable). En fait, les auteurs du rapport auraient, à mon avis, eu intérêt à appliquer une pente raisonnable (correspondant au type de fibres susceptibles d'être associées à l'exposition non professionnelle et à leur usage industriel) aux niveaux d'exposition actuels. De cette façon, l'évaluation du risque serait environ 200 fois plus faible (100 d'après l'exposition réelle, 2 d'après une pente plus applicable) et, dans le cas de l'exposition dans les écoles, 1,5 par million. Cette évaluation confirme celle de Whysner *et al.* (0,55/million) et de Hughes et Weill (2,3 - 7) qui utilisent deux approches différentes. Même ces valeurs sont vraisemblablement surestimées, car elles sont fondées sur une moyenne arithmétique des expositions, alors que, en fait, la moyenne géométrique des expositions est plus représentative de la distribution lognormale des données sur l'exposition et que des évaluations modérées concernant la durée de l'exposition et la tendance temporelle (exposition constante) sont utilisées.

En pratique, l'EPA considère que le risque réel se situe quelque part entre l'estimation du risque calculé et zéro.

Les auteurs du rapport n'attribuent pas de cas d'exposition de faible niveau en raison de l'incertitude des données sur l'exposition; ils évaluent simplement le nombre de cas pour 10 000 personnes (c'est-à-dire qu'ils ne peuvent déterminer l'ampleur absolue des maladies associées à l'exposition de faible niveau, car ils ne peuvent déterminer l'ampleur de l'exposition de faible niveau).

Il n'y a pas suffisamment de données récentes sur les expositions calculées pour les études épidémiologiques pour que l'on puisse traiter de cet aspect des études (pertinent - pas une critique des études individuelles).

En résumé, le rapport est généralement fiable sur le plan scientifique en ce qui touche les procédures, mais l'analyse critique des données disponibles et, fait plus important encore, leur utilisation dans l'évaluation du risque, au mieux, ne fournissent aucune nouvelle information pour compléter les rapports précédents et, au pire, fournissent des surestimations injustifiées du risque associé aux expositions actuelles à l'amiante.

Critique propre à la section 1 : mesure des concentrations d'amiante et des expositions à l'amiante (1.0 à 1.7)

De nombreuses données portent sur l'exposition et, plus particulièrement, sur l'exposition professionnelle à l'amiante. On trouve peu d'information sur les types de fibres particuliers et sur les expositions individuelles. La section comporte suffisamment de données sur les niveaux d'exposition environnementale et intra-murale. Pour ce qui est des niveaux d'exposition intra-murale, on présente principalement des données en provenance de la France et certaines comparaisons avec d'autres données; il y a peu de données sur les niveaux actuels d'exposition intra-murale et même sur les taux maximums actuels d'exposition intra-murale (c'est-à-dire durant la phase de réduction, ce qui peut fournir une limite supérieure pour l'exposition actuelle).

Il est encore plus important de noter que les auteurs du rapport n'examinent pas de façon sérieuse les possibilités d'exposition associée aux différentes sources d'amiante. Quelles sont les possibilités d'exposition dans des édifices isolés à l'amiante comparativement à ceux construits de matériaux comprenant du ciment-amiante? Quelle est la durée de vie prévue des différents matériaux comprenant de l'amiante avant la libération de fibres dans l'air? Les fibres sont-elles libérées durant toute la durée de vie d'un matériau ou seulement lorsque celui-ci se détériore? Quels sont les facteurs qui influent sur la libération des fibres? Quelles sont les caractéristiques morphométriques des fibres que libèrent les matériaux de construction? Existe-t-il des pratiques particulières pouvant être associées à la libération de fibres présentant des caractéristiques morphométriques différentes? Il semble qu'il devrait exister des données pour répondre au moins à certaines de ces questions.

Les données sur l'exposition ne sont pas très détaillées, mais elles sont suffisantes pour permettre une compréhension générale des questions. Ce qui manque au rapport, c'est une étude plus critique des répercussions liées au classement erroné des types d'exposition; les auteurs n'ont pas relevé non plus les incertitudes concernant les mesures d'exposition estimées pour les études épidémiologiques. En fait, la question n'est pas vraiment prise en considération dans l'évaluation globale du risque étant donné que des scénarios d'exposition ont été choisis. La question qu'il convient de poser concernant l'évaluation du risque est la suivante : dans quelle mesure l'évaluation sur laquelle reposent les coefficients de risque est-elle exacte? À cet égard, le rapport INSERM ne présente pas suffisamment de données pour répondre à cette question. On y indique seulement que les coefficients de risque associés au mésothéliome sont fondés uniquement sur trois études de cohortes, ce qui donne trois coefficients de risque – un pour le «chrysotile», un pour les fibres mixtes et un pour l'amosite. La raison invoquée pour justifier l'utilisation exclusive de ces trois études est valable (nombre de cas), sauf que les raisons invoquées pour exclure l'étude de Finkelstein ne sont pas bien appuyées (le coefficient de risque est très élevé et il y a lieu de croire que

l'analyse de l'exposition pose des problèmes). Cependant, d'autres chercheurs ont aussi exclu cette étude en raison d'«erreurs liées à l'analyse de l'exposition».

En conséquence, le coefficient de risque correspondant à chaque type de fibre est fondé sur une seule étude. Il convient également de noter que ces coefficients ont été déterminés uniquement en fonction de conditions d'exposition professionnelle. Comme les auteurs du rapport allèguent que le procédé industriel est plus important que l'origine géologique, il semble curieux que des pentes différentes aient été utilisées pour des fibres différentes, alors que l'on tient pour acquis dans le cadre de l'évaluation du risque quantitatif que les conditions d'exposition (procédé industriel, profil d'exposition similaire, etc.) environnementale et passive «intra-murale» sont identiques aux conditions d'exposition professionnelle – ce qui n'est vraisemblablement pas le cas.

L'évaluation du risque associé au cancer du poumon est tout simplement la même que celle qui a été utilisée dans d'autres études (HEI, p. ex.). En fait, aucune raison particulière n'est donnée pour le choix de cette pente. À mon avis, compte tenu de l'idée selon laquelle le procédé industriel auquel la fibre a été soumise est un paramètre important et que la grande majorité de l'amiante se trouve dans des produits du ciment, il aurait été raisonnable de tenir compte également de la pente déterminée pour l'étude des cohortes des travailleurs de l'amiante-ciment (0,5 %) ou, encore, d'une pente correspondant à l'extraction et au traitement en moulins de fibres courtes de chrysotile (0,1-0,2), soit les types d'amiante couramment utilisés dans les édifices (du moins aux États-Unis). Cependant, les auteurs n'ont pratiquement pas remis en question la validité de ces pentes et la décision d'utiliser la pente de 1,0 % semble entièrement fondée sur le fait que cette pente a également été choisie dans l'analyse HEI. Hughes et ses collègues (Am Occ Hyg 1994; 38(4):555-560, «Human evidence; Lung cancer mortality risk from chrysotile exposure») estiment que la pente de 0,06 % est plus appropriée pour l'estimation du risque étant donné que quatre études portant sur des travailleurs exposés au chrysotile indiquent des pentes inférieures à 0,06 % (la seule pente supérieure à cette valeur pour le chrysotile est celle qui a été déterminée pour les travailleurs du textile; on prétend que les fibres textiles sont plus longues que celles qui sont utilisées dans les édifices et celles qui proviennent du Québec). De plus, on allègue que la plupart des fibres utilisées dans les édifices sont courtes et, par conséquent, ressemblent davantage aux fibres issues des activités d'extraction et de traitement en moulins qu'aux fibres que l'on rencontre dans la fabrication des textiles.

À la fois pour ce qui est du risque de mésothéliome et du risque de cancer du poumon, les auteurs n'ont mené absolument aucun examen critique de l'analyse de l'exposition dans les études épidémiologiques. Ils ont formulé plusieurs commentaires sur le fait que des études ont été exclues parce qu'elles ne comportaient pas suffisamment de données qualitatives sur l'exposition ou qu'elles présentaient trop peu de cas (sur cette question, les auteurs du rapport ne font pas la différence entre les études portant sur de petits échantillons

et dont, par conséquent, la puissance statistique était inadéquate, et les études dans lesquelles on présentait trop peu de cas); quoi qu'il en soit, ces études n'ont fait l'objet d'aucune autre évaluation et leur exclusion semble être principalement fondée sur d'autres analyses. Non seulement les auteurs ont-ils utilisé un nombre restreint d'études pour déterminer les coefficients de risque, mais il semble qu'ils aient utilisé ces études simplement parce qu'elles comportaient certaines mesures quantitatives sur l'exposition. Ils n'ont pas non plus examiné de façon critique la qualité de l'analyse de l'exposition et ils n'ont même pas envisagé la possibilité que ces coefficients pourraient comporter des erreurs graves en raison de l'inexactitude de l'analyse d'exposition.

Le rôle des fibres fines et l'exactitude de leur mesure par rapport aux grosses fibres n'ont pas été déterminés. Comme cet élément pourrait influencer considérablement sur l'estimation du risque – il semble essentiel de formuler certaines hypothèses, au moins, sur la morphométrie des fibres et sur les mesures quantitatives de leur composition au moment de procéder à l'évaluation du risque. La plupart des données sur le type de fibres sont qualitatives («composée surtout de chrysotile», etc.). Les auteurs ne parlent pas de l'état physique des fibres que libèrent les matériaux de construction par rapport à celui des fibres que l'on trouve en milieu de travail; les différences dans la répartition par taille des fibres peuvent avoir une incidence non seulement sur l'ampleur des effets sur la santé pour une concentration de fibres donnée (f/ml ou f/L), mais aussi sur les facteurs de conversion. Les facteurs de conversion utilisés pour les milieux de travail ne peuvent être utilisés pour les milieux non professionnels étant donné que les répartitions des fibres en fonction de la taille seront vraisemblablement différentes. Une autre approche consiste à fonder les conversions sur les possibilités de maladie, comme le suggèrent Chesson et ses collègues (*Risk Analysis*, 1990; 10(3):437-447).

L'importance des facteurs de conversion dans l'évaluation du risque est prise en considération, mais on discute très peu de ce que l'INSERM considère comme étant les facteurs de conversion appropriés pour les scénarios de risque et on ne précise pas si ces facteurs de conversion ont été validés (p. 100). Bien sûr, la question n'est pas traitée directement étant donné que des scénarios d'exposition sont prescrits, mais les auteurs du rapport indiquent que le nombre de décès prévus pour les scénarios de référence (scénarios d'exposition) pourrait être adapté et appliqué à d'autres populations (réelles). Les auteurs ne mentionnent toutefois pas quels sont exactement les facteurs de conversion «appropriés» qui devraient être utilisés. Cette omission semble limiter l'applicabilité des estimations du risque de l'INSERM.

Six scénarios de référence sont décrits pour caractériser l'exposition, mais cette information n'est pas utilisée pour l'estimation du risque. Les scénarios utilisés ne sont ni typiques, ni réalistes, ni représentatifs des niveaux d'exposition actuels. Il n'y a rien

d'incorrect au sujet de ces scénarios de référence, mais ils ne favorisent pas vraiment la compréhension des risques associés aux niveaux d'exposition actuels.

Les auteurs du rapport reconnaissent qu'il n'y a pas de données disponibles (pour la France) permettant de déterminer la répartition de la population française pour chaque catégorie d'exposition, bien qu'il semble vraiment qu'il s'agisse d'un élément essentiel à l'évaluation du risque. Si, par exemple, le risque est extrêmement faible mais qu'une grande partie de la population est susceptible d'y être exposé, il s'agit alors d'un risque important. Par contre, si le risque est élevé mais que personne n'y est exposé, alors l'évaluation est théorique. Bien que j'ignore l'état des données de recensement françaises, je sais qu'il existe des données de recensement, des données sur la réglementation et même des données encore plus détaillées sur la variable temps-activité aux États-Unis et au Canada qui pourraient aider les auteurs à évaluer la proportion d'édifices touchés et à déterminer en conséquence le nombre de personnes susceptibles d'être exposées pour chaque catégorie.

Les auteurs du rapport indiquent que les mesures diffèrent considérablement en fonction du temps et du milieu. Malheureusement, ils ne discutent pas de ces différences plus en détails et, en général, les mesures des concentrations d'amiante font l'objet d'un examen superficiel. Ainsi, le rapport ne donne pas beaucoup de détails sur les facteurs associés à la variabilité des mesures d'exposition (variabilité inter et intra-individuelle pour les mesures d'exposition professionnelle) ou même à la variabilité analytique, même si de nombreuses données se prêtent à cette analyse (programmes d'analyse de l'amiante — NIOSH PAT, AFRICA, etc.).

Notes additionnelles

1986 Étude réalisée par l'USEPA sur l'amiante dans 43 édifices fédéraux – 0 - 0,2 f/ml (moyenne = 0,006)

1984 Commission royale d'enquête de l'Ontario - 0,001 f/ml comme étant la meilleure estimation de l'exposition intra-murale

HEI: estimation du niveau d'exposition intra-murale : 0,0002 f/ml

Crump, EPA - niveaux dans les classes : 0,0002. Compilation HEI : 0,0005 dans les classes. Expositions (selon HEI et Price) des préposés à l'entretien et aux réparations (0,002 - 0,02 f/ml-an) et d'autres occupants de l'édifice (0,00003 - 0,0005 f/ml)

La principale préoccupation devrait être l'amiante associée au ciment-amiante, qui compte pour 85 % de la production d'amiante. Quelle est la répartition des fibres en fonction de la forme et de la taille?

Observations de

Monsieur K.S. Crump

Observations générales

J'ai trouvé le document raisonnablement complet pour ce qui est des aspects examinés. Toutefois, une grande partie de l'information présentée dans certaines sections provient d'autres examens, si bien qu'il ne s'agit pas ici d'un examen indépendant des études originales. C'est malheureux pour plusieurs raisons, et notamment parce qu'il n'a pas été tenu compte de certaines données nouvelles importantes qui n'étaient pas disponibles au moment des examens antérieurs. De plus, les données présentées ne suffisent pas à justifier plusieurs points essentiels, notamment : une conversion commune entre la concentration de masse et le compte de fibres qui a pu être appliquée dans tous les environnements; la MET indirecte qui a donné des comptes comparables à ceux de la MET directe pour les fibres de plus de cinq micromètres de long; les facteurs d'activité qui sont probablement beaucoup plus bas que s'ils avaient été calculés d'après les mesures obtenues par MET; un facteur d'activité unique pour le cancer du poumon qui a pu être appliqué à toutes les circonstances d'exposition, indépendamment du type de fibre; le facteur d'activité du chrysotile en ce qui concerne le mésothéliome qui a pu être estimé de façon non biaisée sans tenir compte des études qui ont démontré que le risque était peu élevé.

Observations générales sur la façon d'estimer le risque

Aucun examen indépendant des études individuelles n'a été réalisé. Le document résume plutôt les facteurs d'activité établis par Nicholson (1968) pour des études individuelles et les facteurs choisis par divers organismes pour évaluer le risque. En conséquence, le document repose dans une large mesure sur des références secondaires. Il aurait été utile qu'on établisse, de façon indépendante, des facteurs d'activité en se servant de diverses études, en particulier de nouvelles études maintenant disponibles. On ne procède à l'analyse ni ne tire de facteur d'activité de Dement et Brown (1994), le plus récent suivi de la cohorte de travailleurs des mines du Québec (McDonald et coll., 1993), ou des études d'Armstrong et coll.(1988) ou de de Klerk et coll. (1989) chez les mineurs de crocidolite australiens. L'étude de Dement et Brown (1994) porte sur 15 années de suivi additionnelles et plus de deux fois plus de cancers du poumon que l'étude initiale, et elle est donc beaucoup plus définitive que cette dernière. Ne pas avoir établi de facteurs d'activité en se servant de la cohorte de mineurs de crocidolite de l'Australie est une grave

omission, car il semble s'agir de la seule cohorte convenable permettant d'établir un facteur d'activité pour les expositions au crocidolite pur.

Le facteur d'activité pour le cancer du poumon retenu par l'INSERM ($K_p = 0,01$) est le même que celui qui a été adopté dans la plupart des études récentes. Cette valeur se situe grosso modo au milieu de l'échelle des valeurs K_p obtenues de diverses études. Néanmoins, comme la plage couverte par chaque valeur K_p est très grande, la validité scientifique du choix d'une seule valeur pour toutes les circonstances est douteuse. Il semblerait plus judicieux de faire dépendre ce choix du site particulier, en fonction du type d'opération et des caractéristiques de la fibre. Il est clair qu'aucune valeur K_p unique ne convient à toutes les circonstances d'exposition, ni même aux circonstances où les seules expositions sont au chrysotile.

Il semble que si l'INSERM avait calculé un facteur d'activité pour le cancer du poumon en se servant de la cohorte de mineurs australiens, l'argument selon lequel le danger de cancer du poumon ne dépend pas du type de fibre aurait été moins solide. Il semble en effet que ce danger soit beaucoup plus grand que celui qui a été établi pour les mineurs de chrysotile. Bien que le trémolite ne soit pas utilisé à des fins commerciales, le calcul d'un facteur d'activité pour le cancer du poumon propre au trémolite (McDonald et coll. 1986) pourrait aussi aider à vérifier l'hypothèse d'un risque de cancer distinct en fonction de la fibre en cause.

Dans le calcul d'un facteur d'activité relativement au mésothéliome, l'INSERM n'a pas considéré les études de Nicholson et coll. (1979), de McDonald et coll. (1980), de Hughes et coll. (1987) et de Dement et coll. (1983), prétendant qu'il n'est pas raisonnable d'appliquer un modèle quantitatif à des études qui portent sur si peu de cas. Toutefois, l'application du modèle mésothéliome à ces données ne pose aucune difficulté technique, car le modèle ne renferme qu'un paramètre libre, qui peut être estimé pour un seul cas seulement au besoin. Le nombre de mésothéliomes entrant dans un calcul se reflétera dans l'importance des intervalles de confiance. De plus, pour éviter les biais, les études portant sur peu de cas doivent être incluses dans les calculs. Chacune de ces études était suffisamment importante pour révéler une tendance dose-effet nette pour le cancer du poumon, si bien que ce n'est pas leur taille qui est en cause, mais le fait que si peu de mésothéliomes aient été observés. Ces études tenaient compte également d'expositions au chrysotile pur (sauf celle de Hughes et coll., mais il demeure possible d'estimer un facteur d'activité en ce qui concerne le mésothéliome en prenant une sous-cohorte d'individus exposés au chrysotile seulement). Si ces études supplémentaires avaient été considérées, il serait devenu évident, même après avoir tenu compte des nombres restreints de mésothéliomes au moyen d'intervalles de confiance, que les facteurs d'activité estimés sur la base de ces études sont beaucoup moins importants que ceux sur lesquels s'est appuyé l'INSERM. L'approche de l'INSERM est donc biaisée en faveur des études où

d'importants nombres de mésothéliomes ont été mis en évidence, et celles où ont été considérées les expositions aux amphiboles. Par conséquent, l'INSERM a minimisé la différence selon le type de fibre dans son analyse, et a probablement surestimé le risque de mésothéliome résultant de l'exposition au chrysotile seulement. L'INSERM a également négligé de calculer un facteur d'activité pour les mineurs australiens exposés au crocidolite.

En résumé, les modèles et les données utilisées par l'INSERM ont été utilisés dans nombre d'autres études. L'INSERM a examiné les calculs de l'activité effectués par d'autres chercheurs et n'a fait aucun calcul lui-même, et il n'a pas non plus établi d'estimations de l'activité sur la base d'un certain nombre de nouveaux rapports. L'INSERM a appliqué les mêmes facteurs d'activité sommaires que les auteurs d'autres examens ($K_p = 0,01$ et $K_m = 0,01^{-8}$). La seule particularité de l'analyse de l'INSERM est que ses auteurs ont adapté les estimations du risque pour l'appliquer à une cohorte française en se servant des taux naturels de mortalité par cancer du poumon et de la mortalité totale en France. J'ai vérifié ces calculs et les ai trouvés exacts.

L'INSERM a appliqué un facteur d'activité commun pour le cancer du poumon à tous les types de fibre, même si des écarts de l'ordre de plus de 100 pour 1 ont été observés dans diverses études. On s'est servi pour le mésothéliome d'une activité censée s'appliquer à « toutes les expositions au chrysotile », mais on n'a pas tenu compte (comme indiqué précédemment) de plusieurs études portant sur l'exposition au chrysotile pur, dans lesquelles le risque mis en évidence est environ cinq fois moins important. On n'a pas estimé les risques de l'exposition au crocidolite ou à l'amosite.

L'application uniforme de facteurs d'activité uniques pour le cancer du poumon et le mésothéliome à toutes les circonstances d'exposition est douteuse. L'INSERM a fait remarquer (avec justesse selon moi) que le risque de cancer du poumon (consécutif à l'exposition au chrysotile) semble augmenter à mesure que les fibres sont transformées et qu'une plus grande proportion d'entre elles peuvent être très longues et fines. Par exemple, le plus grand risque est posé par l'amiante-textile, dont la teneur en fibres est très élevée. Le risque le plus faible est celui qui est couru dans les mines, où les concentrations de fibres sont les moins élevées. Il serait préférable de chercher à comprendre les caractéristiques des fibres dans diverses circonstances d'exposition (ex. : expositions à l'intérieur des locaux) et d'essayer de les faire correspondre aux études épidémiologiques. Il conviendrait, par exemple, d'estimer le risque pour les travailleurs des mines du Québec à l'aide des données pour ces mines.

L'INSERM n'a pas fait beaucoup d'efforts pour comprendre les raisons des importants écarts entre les facteurs d'activité obtenus dans diverses études. Selon une hypothèse, renforcée par l'analyse d'études sur des animaux (Berman et coll., 1994),

l'activité d'une fibre est fonction de sa dimension et l'activité d'une poussière n'est pas déterminée uniquement par la concentration des fibres de plus de 5 micromètres de long. La majorité des apports au risque peut provenir d'une fraction de taille différente (ex. : fibres de plus de 20 micromètres), de sorte que le risque semble varier en fonction des fibres de plus de 5 micromètres seulement parce que la concentration de ces fibres est plus ou moins en corrélation avec celle des fibres de plus de 20 micromètres.

Un aspect très important dont il n'est pas tenu compte dans les estimations du risque est le type de données relatives à l'exposition sur lesquelles elles devraient être fondées. Le risque est estimé sur la base de divers niveaux d'exposition exprimés en f/ml, mais différentes méthodes analytiques peuvent donner des valeurs f/ml fort différentes. Pour l'estimation du risque, la méthode de mesure choisie doit correspondre le plus étroitement possible à la méthode utilisée pour établir les facteurs d'activité, soit f/ml de plus de 5 micromètres mesurées par microscopie à contraste de phase (MCP) dans un environnement très pollué par l'amiante. Cette méthode ne convient pas dans les milieux – à l'intérieur des locaux par exemple – où les expositions sont beaucoup moins importantes, car souvent la plupart des fibres décelées par MCP dans ces environnements ne sont pas de l'amiante. La méthode qui semblerait la plus appropriée serait la MET directe, qui permet de compter seulement les structures d'amiante qui seraient reconnues par MCP. Par prudence, les fibres d'amiante qui échappent à la MCP parce qu'elles sont trop fines seraient également comptées. Quoique la MET indirecte présente certains avantages pratiques par rapport à la MET directe, elle modifie d'importante façon les structures et donne des comptes plus élevés que cette dernière. La conclusion de l'INSERM selon laquelle la MET indirecte et la MET directe donnent des valeurs comparables pour les fibres de plus de 5 micromètres de long n'est pas confirmée dans les références citées. (Les règles de comptage dont on se sert sont déterminantes à cet égard, mais l'INSERM n'aborde pas cet aspect.) Si l'on se sert de la MET indirecte pour évaluer le risque, les résultats devraient être corrigés pour tenir compte des comptes plus élevés obtenus avec la méthode indirecte.

Observations détaillées

(Les numéros de page sont ceux de la version anglaise traduite pour le comité d'examen.)

page 6

« les diamètres des amphiboles sont dans un ordre de grandeur dix fois plus grand que celui du chrysotile ». Le sens et le contexte ne sont pas clairs. Parle-t-on du diamètre minimal?

page 12

L'acceptation générale d'une équivalence globale entre f/L et ng/m³ est fort douteuse. Pour constater la difficulté d'utiliser une équivalence générale, il suffit de penser qu'à la page 6 du document, on indique que les fibres d'amphibole sont 10 fois plus épaisses que les fibres de chrysotile. Suivant cette logique, l'activité relative des amphiboles serait 100 fois celle du chrysotile quand les mesures sont exprimées en f/L plutôt qu'en ng/m³. On dit aussi à la page 6 qu'il existe « des variations importantes d'une variété à l'autre et, dans la même variété, d'un gisement à l'autre ». Il semble donc très évident qu'il n'existe pas de facteur de conversion unique qui serait raisonnablement exact dans différentes situations, même pour un seul type d'amiante.

page 12

L'affirmation selon laquelle « une exposition mesurée en F/l est équivalente, du point de vue des risques de cancer, à une exposition supérieure à plus de 1000 fois cette valeur f/ml » est beaucoup trop simpliste, et l'évaluation présentée est incomplète. Premièrement, je n'ai pas vu dans le rapport de données au sujet de la présence de fibres autres que d'amiante dans les milieux de travail. Bien que ces fibres soient sûrement présentes dans une certaine mesure, il n'est pas clair que leurs concentrations seraient importantes. De plus, un certain nombre d'autres facteurs permettent de penser que le contraire pourrait bien être vrai : 1) même si les comptes obtenus par MET ne s'appliquent qu'aux structures de plus de 5 micromètres de long, dans nombre d'environnements les structures d'amiante observées par MET sont trop fines pour être reconnues par MCP; 2) dans certains environnements (ex. : à l'intérieur des locaux), la majorité des structures comptées par MET sont des structures complexes (grappes et matrices) qui ne seraient pas comptées par MCP parce qu'elles n'ont pas les dimensions minimales; et 3) la préparation indirecte de filtres pour l'analyse par MET, qui est la méthode établie en France, entraîne la décomposition des structures complexes en structures multiples, ce qui fait augmenter les comptes.

page 14, Figure 1

La manière dont les données sont présentées dans cette Figure (des lignes qui illustrent les écarts sans mesures de la tendance centrale) est peu informative. Le lecteur doit savoir si les limites supérieures représentent un niveau maximal, les 90^{es} percentiles, etc. Des mesures de la tendance centrale sont également nécessaires. Il semble (d'après la Figure 2 à la page 12 du rapport) que l'INSERM n'a pas tenu compte d'un vaste ensemble de données sur l'exposition à l'intérieur des locaux. (Voir commentaire au sujet de la page 123 plus loin.)

page 19

Les valeurs d'exposition sommaires présentées dans cette page ont été initialement obtenues en ng/m^3 , puis converties en f/L. Il aurait été préférable de continuer à exprimer les résultats en ng/m^3 puisque, comme indiqué précédemment, il n'existe vraisemblablement aucun facteur de conversion universel.

page 27

Il importe de souligner que l'exposition est mal caractérisée dans la plupart des études chez l'animal. De plus, les expositions caractérisées par la masse ne se prêtent pas aux comparaisons de l'activité relative de diverses fibres, car différentes formulations d'amiante peuvent présenter des concentrations de fibres extrêmement différentes quand la masse sert de critère.

page 28

L'idée qu'il existerait un seuil parce que la latence dépasserait la durée de vie est tout à fait fausse. Si l'existence d'un seuil chez un individu lorsque la latence chez lui dépasse la durée de vie équivaut à une tautologie, il est quand même impossible d'en déduire qu'il existe un seuil pour la population simplement parce que le seuil moyen dépasse la durée de vie. Malgré la facilité de construire des modèles où la latence dépend de la dose (conformément à ce qui a été observé) et où la latence moyenne est de plus de 1000 ans, un risque d'intérêt réglementaire demeure. Vue d'un autre angle, la latence moyenne pour l'ensemble des cancers chez l'humain dépasse déjà la durée de vie humaine puisque moins de 50 % des humains meurent de cancer. Pourtant, le cancer reste une importante préoccupation.

page 31

L'ubiquité des fibres d'amiantes fait que chacun est « exposé ». Il faut donner un sens précis à « exposition » dans cette section.

pages 88 à 103

Cette section ne comporte aucune discussion des règles de comptage. Il s'agit d'une grave omission. Dans nombres de conditions d'exposition, la plupart des structures observées sont des structures complexes et non des fibres simples. Nombre de ces structures ne seraient pas comptées par MCP. La manière dont ces structures sont prises en compte dans les règles de comptage (non comptées, comptées comme des fibres simples, comptage des constituants) peut avoir un important effet sur les concentrations estimées.

page 94

L'insistance sur la MET pour mesurer les niveaux naturels est justifiée et très importante.

page 95

La valeur de conversion fournie par Doll et Peto pour transformer les comptes de particules en comptes de fibres doit être vue dans son contexte. Il s'agissait, je crois, de données pour des poussières obtenues par aspiration (*impinger*). De plus, il n'existe aucune raison de considérer cette valeur comme une constante universelle. Tel qu'indiqué précédemment, la valeur en question varie d'une opération à l'autre et même à l'intérieur d'une opération. Il serait préférable de choisir la meilleure valeur pour les données à l'étude plutôt que d'adopter une seule valeur comme constante universelle.

page 97

Il n'est guère utile de comparer la MCP à la MET sans fournir plus de précisions sur la méthode de MET (directe ou indirecte) ou la catégorie de structures dans les comptes obtenus par MET. Il est impossible d'interpréter cette information sans plus de détails. De même, la description des comparaisons entre la MET et la microscopie électronique à balayage (MEB) ne peut être interprétée sans précisions supplémentaires (ex. : utilisation de la méthode directe ou de la méthode indirecte; tailles des structures considérées; puisque les comparaisons de la MET et de la MEB dépendent sûrement des tailles, les écarts s'expliquent-ils par les différences connues dans la résolution de la MET et celle de la MEB, ou d'autres facteurs inconnus interviennent-ils?)

page 98, dernier paragraphe sur la relation entre le MET indirecte et la MET directe

Cette question est très importante, compte tenu que la France a adopté une méthode de MET indirecte. Rien dans les références citées (Chatfield 1983, 1985; Sébastien et coll., 1984; Chesson et coll., 1990, Kauffer et coll., 1996) ne semble appuyer les conclusions de ce paragraphe.

L'étude de Sébastien et coll. porte sur des échantillons recueillis à l'extérieur, et non à l'intérieur de locaux. On ne conclut pas qu'il n'existe pas de différence entre les deux méthodes lorsque la durée des ultrasons est inférieure à dix minutes et seulement des fibres de plus de 5 micromètres de long sont considérées. Aucun filtre n'a été analysé à la fois par la méthode directe et la méthode indirecte lorsque la durée des ultrasons est inférieure à dix minutes. Les seules comparaisons fondées sur les mêmes échantillons portent sur la méthode directe et la méthode indirecte quand la durée des ultrasons est de deux heures. Lorsque les résultats pour quatre filtres sont combinés, la méthode indirecte permet de déceler 163 f/L de plus de 5 micromètres, en comparaison de 7 f/L de plus de 5 micromètres par la méthode directe (Sébastien et coll., tableau VII). Cet important écart ne peut s'expliquer, semble-t-il, par la différence dans la durée des ultrasons. La distribution par taille des structures de plus de 5 micromètres décelées variait aussi

considérablement selon que la méthode directe ou la méthode indirecte était utilisée. Donc, l'étude de Sébastien et coll. semble indiquer que les concentrations d'amiante sont beaucoup plus élevées quand la méthode indirecte est utilisée, et ce même pour les fibres de plus de 5 micromètres de longueur.

Chesson et coll. (1990) ne traitent pas des analyses indirectes. Toutefois, les mêmes auteurs comparent dans une autre étude (Chesson et coll. (1990b) [EPA 560/5-89-004] des échantillons préparés par la méthode directe et la méthode indirecte. Il est donc possible que la référence ne soit pas la bonne. Chesson et coll. (1990b) indiquent n'avoir décelé qu'une seule fibre d'amiante de plus de 5 micromètres par la méthode directe dans tous les échantillons qu'ils ont analysés. Leur conclusion est la suivante : « Les analyses par MET d'échantillons d'air selon des méthodes de transfert indirectes tendent à fournir des estimations des concentrations d'amiante dans l'air supérieures à celles qui sont obtenues par des méthodes de transfert directes. Cette conclusion est conforme à l'opinion générale et sous-entend que les concentrations d'amiante dans l'air estimées selon une méthode ne sont pas directement comparables à celles qui sont obtenues selon l'autre méthode. [...] Aucun facteur unique ne permet de convertir les mesures obtenues par une méthode de transfert indirecte à celles qui ont été obtenus par une méthode indirecte. » Chesson et coll. ont également examiné d'autres études de la MET indirecte et de la MET directe pour arriver à ces conclusions. Ces auteurs n'indiquent pas non plus que la MET directe ou indirecte fournit des résultats comparables pour des fibres de plus de 5 micromètres de longueur, et ils ne fournissent aucune donnée à l'appui d'une conclusion semblable.

La seule mention d'une préparation indirecte dans Chatfield (1983) semble être une brève description de la méthode, qui se termine par l'énoncé suivant : « La validité de cette technique de préparation repose, évidemment, sur la démonstration que le traitement aux ultrasons appliqué ne modifie pas pour la peine les dimensions ou les concentrations des fibres signalées. » Je n'ai pas consulté Chatfield (1985).

Même si je n'ai pas pu obtenir l'étude de Kauffer et coll., la conclusion qui en est citée va à l'encontre de l'idée selon laquelle la méthode indirecte et la méthode directe donnent les mêmes résultats pour des fibres de plus de 5 micromètres de long.

En résumé, je n'ai rien trouvé dans les références citées qui permettrait de soutenir que les méthodes directe et indirecte donnent des résultats comparables, même pour les fibres de plus de 5 micromètres de long.

page 100

Je suis très surpris par l'importante corrélation signalée entre la concentration de masse et le nombre de fibres par millilitre (f/ml), et je doute fort qu'elle soit vraie en général puisqu'une seule fibre d'un bon diamètre peut être plus lourde que des centaines de fibres minces. Je n'ai pas pu obtenir de copie de l'étude de Bignon et coll. (1990), mais à la lumière des autres données que j'ai vues sur le sujet, il est très douteux que cette corrélation reste vraie dans d'autres situations. Selon l'équation sur laquelle repose cette corrélation, 1800 ng/m³ équivaut à 1 f/ml. À la page 320, l'INSERM indique que trois groupes d'examen ont respectivement recommandé que des concentrations de 40 000, de 30 000 et de 25 000 ng/m³ soient considérées comme équivalentes à 1 f/ml. L'écart considérable entre ces valeurs confirme qu'aucun facteur de conversion ne convient à toutes les situations.

page 105

La question de savoir si une personne a été exposée n'est pas vraiment pertinente à moins de mieux définir ce qu'on entend par « exposé ». Au sens le plus littéral du terme, la plupart des personnes sont « exposées » à l'amiante chaque jour puisque celle-ci est présente partout dans l'air ambiant.

page 124, Figure 2

Cette figure est tirée du rapport du HEI^{**}. Deux ensembles de données étaient présentés dans ce rapport : le premier dit « non litigieux », et l'autre dit « litigieux ». L'INSERM n'a fait mention que des données « non litigieuses », passant sous silence les données « litigieuses », même si elles étaient tout aussi détaillées et semblaient obéir à des critères d'assurance de la qualité tout aussi valables que les données « non litigieuses ». L'INSERM a erré en ne présentant pas ces données.

page 282, dernier paragraphe

L'« incidence de base » s'applique probablement aux mésothéliomes non causés par l'exposition à l'amiante. On ne sait trop comment cette incidence de base peut être considérée comme fermement établie si, comme on l'indique deux pages plus loin, le pourcentage de cas sans exposition connue à l'amiante varie entre 3 % et 94 %. De plus, si cette incidence est fermement établie, alors les efforts ultérieurs pour estimer le nombre de mésothéliomes causés par l'amiante sont superflus puisqu'il suffit de soustraire du total le nombre prédit au moyen de cette incidence de base.

page 289, bas de la page

^{**} Health Effects Institute

Je trouve difficile d'avalier l'argument présenté sur la base du Tableau 4. Il semble y avoir cinq pays où les données tendent à confirmer l'hypothèse et trois autres, dont les États-Unis, où ce n'est pas le cas. L'observation selon laquelle « globalement, les différences entre hommes et femmes sont moins importantes dans le même pays qu'elles ne le sont entre pays » n'est pas évidente. Même si cet argument est accepté, la principale conclusion de cette section (en gras) ne s'ensuit pas nécessairement (celle qui veut que « la vaste majorité des cas de mésothéliome chez les femmes... peut être attribuée à l'exposition professionnelle »). Même si la vaste majorité des mésothéliomes chez les femmes était causée par l'amiante, je ne vois pas pourquoi il faudrait s'attendre à ce qu'un pourcentage annuel commun augmente chez les hommes et les femmes. Quelles preuves a-t-on que les augmentations observées chez les femmes ne s'ajoutent pas à une base de tumeurs non liées à l'amiante?

pages 293-296

L'utilisation de données sur l'incidence des mésothéliomes chez les moins de 45 ans pour évaluer l'effet des expositions à l'intérieur des locaux comporte plein d'incertitudes. Puisque les cas sont si peu nombreux, des efforts devraient être faits pour examiner l'exposition antérieure des sujets. Certains cas associés à une exposition professionnelle surviennent probablement chez des personnes de moins de 45 ans. Les prédictions du nombre de cas attendus d'après les modèles de risque pour le mésothéliome et les estimations des expositions à l'intérieur des locaux sont d'autres sources d'information dont on devrait se servir.

page 301, estimation du nombre de décès par cancer attribuable à l'exposition à l'amiante en France

Cette estimation n'est pas suffisamment documentée. L'estimation du nombre de cancers du poumon est calculée sur la base d'une estimation du pourcentage de tumeurs du poumon attribuable à l'amiante en Angleterre. L'INSERM n'a pas soumis à un examen critique la base de cette estimation. Aucune tentative systématique n'a été faite pour comparer les situations en Angleterre et en France, de manière à déterminer si cette estimation peut s'appliquer à la France.

L'estimation du nombre de mésothéliomes causés par l'exposition à l'amiante est une estimation du nombre total de mésothéliomes qui surviendraient en France, ce qui sous-entend que tous les mésothéliomes sont causés par l'amiante.

L'observation (en gras) selon laquelle l'estimation est certainement une limite inférieure est tout à fait injustifiée. Premièrement, l'INSERM ne peut prétendre avoir fait une estimation prudente du nombre de tumeurs du poumon sans avoir procédé à une évaluation critique de la méthodologie qui sous-tend l'estimation établie pour la population britannique. Deuxièmement, bien que les auteurs affirment que l'incidence des mésothéliomes est probablement sous-évaluée, ils

soutiennent à la page 298, à l'avant-dernier paragraphe, que les estimations du nombre de décès par mésothéliome sont corrigées pour tenir compte d'une sous-estimation ou d'une surestimation. Troisièmement, l'hypothèse selon laquelle tous les mésothéliomes sont causés par l'amiante est probablement très hardie.

page 314, avant-dernier paragraphe

Le fait que les mésothéliomes sont peu fréquents devrait faciliter, et non rendre plus difficile, leur mise en corrélation avec l'amiante.

page 319

Les facteurs de conversion entre les mppcf (millions de particules par pied cube) et les f/L sont probablement grossiers au mieux et diffèrent probablement entre les industries et les applications.

page 320, haut de la page

Il faudrait préciser dans cette section de quel type de microscopie électronique il s'agit. Il existe une importante différence entre le pouvoir de résolution de la MET et celui de la MEB. Probablement que cette comparaison s'applique aux $f > 5 \mu\text{m}$ mesurées par MET indirecte. Si tel est le cas, la conclusion n'est pas justifiée pour un certain nombre de raisons : 1) je n'ai trouvé dans le rapport rien qui indique que des nombres considérables de fibres autres que d'amiante étaient présentes dans les milieux de travail où les expositions à l'amiante étaient très importantes; 2) même si les comptes obtenus par MET ne s'appliquent qu'aux structures de plus de 5 micromètres de long, une importante fraction des structures d'amiante observées par MET dans nombre d'environnements sont trop minces pour être reconnues par MCP; 3) dans certains environnements, la plupart des structures comptées par MET sont des structures complexes (grappes et matrices) qui ne seraient pas comptées par MCP parce qu'elles n'ont pas les dimensions minimales; 4) la préparation indirecte de filtres pour l'analyse par MET, qui est la méthode établie en France, entraîne la décomposition des structures complexes en structures multiples, ce qui fait augmenter les comptes. En conséquence, contrairement à la conclusion à laquelle en est arrivé l'INSERM, les expositions mesurées par MET peuvent théoriquement être plus élevées que celles qui auraient été obtenues par MCP.

page 320, deuxième paragraphe

On semble laisser entendre dans ce paragraphe que les f/ml mesurées par MCP sont comparables quels que soient les environnements. Cette hypothèse n'est pas justifiée, car la plupart des fibres décelées par MCP dans ces environnements ne sont pas de l'amiante.

page 320, dernier paragraphe

Tel qu'indiqué précédemment, les conversions entre l'unité de volume f/ml et l'unité de masse ng/m³ semblent varier grandement d'un environnement à l'autre. De plus, les concentrations mesurées en ng/m³ sont extrêmement sensibles à la présence de fibres d'amiante de grand diamètre puisqu'une seule structure semblable peut éclipser la présence de milliers de fibres fines dans une mesure exprimée en ng/m³. Selon l'équation sur laquelle repose cette corrélation, 1800 ng/m³ équivaut à 1 f/ml. À la page 320, l'INSERM indique que trois groupes d'examen ont respectivement recommandé que des concentrations de 40 000, de 30 000 et de 25 000 ng/m³ soient considérées comme équivalentes à 1 f/ml. L'écart considérable entre ces valeurs confirme qu'aucun facteur de conversion ne convient à toutes les situations.

page 322

La raison pour laquelle cet examen par Esmen est présenté ici n'est pas claire puisque les expositions dans divers environnements ont été passées en revue plus tôt dans le rapport. Certaines des données présentées sont très difficiles à interpréter. Par exemple, une seule valeur est donnée pour le chrysotile dans les écoles, sans indication des circonstances des mesures et des techniques utilisées. On ne précise pas non plus s'il s'agit d'une valeur moyenne et, le cas échéant, le type de moyenne, et on n'indique pas le nombre d'échantillons sur lesquels la valeur en question est fondée.

page 326-327

Il n'est pas fait mention des risques relatifs de mésothéliome posés par différents types de fibre, ce qui constitue une grave omission.

page 329, dernier paragraphe

La base de comparaison n'est pas indiquée. Compare-t-on des risques relatifs ou des facteurs d'activité qui sont normalisés pour l'exposition? D'après moi, ce sont des facteurs d'activité. La conclusion semble valide à l'intérieur d'un type de fibre, c'est-à-dire pour le chrysotile, mais non d'un type à l'autre. Le facteur d'activité pour les mineurs de chrysotile est inférieur à ce qu'il est pour n'importe quel autre groupe, alors qu'il semble qu'un facteur d'activité pour les mineurs de crocidolite serait plus élevé que le facteur d'activité pour la plupart des circonstances d'exposition au chrysotile.

page 330, premier paragraphe complet

Le sens est obscur. Pour que la comparaison soit valide, les différences dans l'exposition doivent être corrigées, mais cela n'a pas été fait dans le tableau cité (Tableau C). De plus, le nombre de cas supplémentaires n'est pas une base de

comparaison valable, car il dépend de la taille de la cohorte, et ce paramètre varie énormément entre les études présentées. Le risque relatif est une base de comparaison plus appropriée. Enfin, ce tableau ne tient pas compte des études qui ont porté sur le crocidolite pur. Pour toutes ces raisons, il ne serait pas raisonnable à mon avis de tirer quelque conclusion que ce soit du Tableau C.

page 331, deuxième paragraphe

L'affirmation que la relation dose-effet est remarquablement près d'une relation linéaire ne doit pas être surinterprétée. En réalité, l'erreur de classification de l'exposition qui se produit invariablement dans les études épidémiologiques aurait tendance à faire paraître linéaire un effet minimal. De plus, on ne s'intéresse pas dans ces études à l'aspect de la courbe dose-effet dans la plage des expositions environnementales.

page 335

Le facteur d'activité pour le cancer du poumon retenu par l'INSERM ($K_p = 0,01$) est le même que celui qui a été adopté dans la plupart des études récentes. Cette valeur se situe grosso modo au milieu de l'échelle des valeurs K_p obtenues de diverses études. Néanmoins, comme la plage couverte par chaque valeur K_p est très grande, la validité scientifique du choix d'une seule valeur pour toutes les circonstances est douteuse. Il semblerait plus judicieux de faire dépendre ce choix du milieu, en fonction du type d'opération et des caractéristiques de la fibre. Il est clair qu'aucune valeur K_p unique ne convient à toutes les circonstances d'exposition, ni même aux circonstances où les seules expositions sont au chrysotile. De plus, une distinction par type de fibre semble se dégager des données, car le facteur d'activité pour l'exposition à l'amosite pur est plus élevé que les facteurs d'activité pour le chrysotile. À mon avis, une distinction par type de fibre deviendrait encore plus évidente si l'INSERM avait établi des facteurs d'activité pour l'exposition au trémolite et au crocidolite.

page 340

L'examen des facteurs d'activité pour le cancer du poumon qui fait l'objet du Tableau E est périmé depuis dix ans. Il a besoin d'être mis à jour pour tenir compte des études plus récentes aujourd'hui disponibles.

page 341, dernier paragraphe

L'affirmation selon laquelle ce modèle « représente de manière satisfaisante les risques de décès par cancer du poumon observés chez la quinzaine de cohortes environ... » n'est certes pas vraie. Les écarts très considérables entre les risques (plus exactement les activités) observés dans ces études ont été soulignés plus tôt. C'est clair qu'un seul modèle ne peut représenter de manière satisfaisante ces

risques. Une des principales raisons de l'importance des écarts entre les valeurs d'activité est probablement que le risque de cancer du poumon n'est pas une simple fonction de la concentration des $f > 5 \mu\text{m}$. Autrement dit, dans différents milieux empoussiérés où la distribution par taille des fibres est différente, la concentration des $f > 5 \mu\text{m}$ peut être la même, mais les risques peuvent être fort différents. On ne tient pas compte suffisamment des incertitudes inhérentes à l'utilisation d'un modèle universel pour le cancer du poumon dans le document.

Page 345, deuxième paragraphe

Cet énoncé, même s'il est vrai, est quelque peu trompeur en ce sens qu'il ne tient pas compte d'un aspect plus important, à savoir si la probabilité qu'un cancer du poumon est « attribuable » à l'amiante peut être un critère suffisant pour déterminer la justification d'une compensation ou sa valeur. Pour les grands fumeurs, par exemple, il peut être possible de conclure qu'il est à peu près certain que le cancer ne serait pas survenu s'ils n'avaient pas fumé, même après qu'il a été tenu compte de l'exposition à l'amiante. Il semble raisonnable d'admettre cette donnée, c'est-à-dire considérer que le risque attribuable à l'exposition à l'amiante vs le risque attribuable aux autres facteurs de risque connus (comme le tabagisme) pourrait être un critère plus raisonnable que considérer le risque attribuable à l'amiante seulement pour déterminer la justification d'une compensation ou sa valeur.

page 347, quatrième paragraphe

Au contraire, l'étude d'une sous-cohorte ne réduit pas nécessairement l'intérêt statistique des associations.

page 351

Il est très important de savoir si Wilkinson a tenu compte du tabagisme.

page 351

On pourrait ajouter à la dernière phrase « sauf dans la mesure où il peut s'agir d'une exposition plus faible ».

page 354

Même observation que pour la page 345.

pages 360-364

Dans le calcul d'un facteur d'activité relativement au mésothéliome, l'INSERM n'a pas considéré les études de Nicholson et coll. (1979), de McDonald et coll. (1980), de Hughes et coll. (1987) et de Dement et coll. (1983), prétendant qu'il n'est pas raisonnable d'appliquer un modèle quantitatif à des études qui portent sur si peu de cas. Toutefois, l'application du modèle mésothéliome à ces données ne pose

aucune difficulté technique, car le modèle ne renferme qu'un paramètre libre, qui peut être estimé pour un seul cas seulement au besoin. Le nombre de mésothéliomes entrant dans un calcul se reflétera dans l'importance des intervalles de confiance. De plus, pour éviter les biais, les études portant sur peu de cas doivent être incluses dans les calculs. Chacune de ces études était suffisamment importante pour révéler une tendance dose-effet nette pour le cancer du poumon, si bien que ce n'est pas leur taille qui est en cause, mais le fait que si peu de mésothéliomes aient été observés. Ces études tenaient compte également d'expositions au chrysotile pur (sauf celle de Hughes et coll., mais il demeure possible d'estimer un facteur d'activité en ce qui concerne le mésothéliome en prenant une sous-cohorte d'individus exposés au chrysotile seulement). Si ces études supplémentaires avaient été considérées, il serait devenu évident, même après avoir tenu compte des nombres restreints de mésothéliomes au moyen d'intervalles de confiance, que les facteurs d'activité estimés sur la base de ces études sont beaucoup moins importants que ceux sur lesquels s'est appuyé l'INSERM. L'approche de l'INSERM est donc biaisée en faveur des études où d'importants nombres de mésothéliomes ont été mis en évidence, et celles où ont été considérées les expositions aux amphiboles. Par conséquent, l'INSERM a minimisé la différence selon le type d'exposition dans son analyse, et a probablement surestimé le risque de mésothéliome résultant de l'exposition au chrysotile seulement.

L'INSERM a également négligé de calculer un facteur d'activité en ce qui concerne le mésothéliome pour la cohorte australienne exposée au crocidolite.

page 363, dernier paragraphe

Je pense que les expositions de Rochdale peuvent avoir été au crocidolite 5 % plutôt que 2 % comme mentionné par l'INSERM. Ce qui est plus grave, toutefois, c'est qu'on a omis dans l'analyse plusieurs études de l'exposition au chrysotile pur où il est fait état d'une activité très inférieure à celle qui est signalée dans l'étude de Rochdale. Aucun facteur d'activité pour le crocidolite n'est calculé non plus.

page 364

Une autre caractéristique des circonstances d'exposition est que le suivi des cohortes a été limité à 45 ans tout au plus après la première exposition. En conséquence, on ne connaît pas l'aspect de la courbe temps-risque après 45 ans.

page 364, dernier paragraphe

Quant à savoir si le risque supplémentaire est permanent, l'expression est imprécise et son sens n'est pas clair. S'il s'agit d'un risque qui ne cesse de croître à partir d'une valeur finie d'exposition, alors les données de Seidman et de Selikoff

permettent de douter de l'hypothèse selon laquelle le risque supplémentaire est permanent. L'étude de Seidman (1984) laisse nettement croire à une diminution du risque de mésothéliome plus de 40 ans après la fin de l'exposition. Cette possibilité est également évoquée dans l'étude de Selikoff (1979). Si cette diminution est réelle, les risques découlant d'expositions très tôt dans la vie seraient beaucoup moins grands que ceux qui sont prédits selon le modèle en vigueur. Un suivi plus poussé de la cohorte de Seidman permettrait peut-être de répondre à cette question.

page 365, avant-dernier paragraphe

Il serait certes imprudent de tirer des conclusions qui ne s'appuient pas sur les données. Toutefois, les conclusions qui peuvent être tirées devraient l'être, et les doutes ou les réserves pertinentes devraient également être exprimées.

page 372

On oublie de tenir compte ici des études de la cohorte australienne exposée au crocidolite pur. Lorsqu'on le fait, la preuve d'un effet par type de fibre est plus claire, en plus d'un effet d'opération.

page 374, dernier paragraphe

La comparaison des pourcentages de décès par mésothéliome dans les deux cohortes suivies pendant la même période de temps ne tient pas compte des différences d'exposition dans les deux cohortes et n'est donc pas fiable.

Références

Armstrong, B.K., de Klerk, N.H., Musk, A.W., and Hobbs, M.S.T. (1988) Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia. British Journal of Industrial Medicine, 45:5-13.

Berman W, Crump K, Chatfield E, Davis J, Jones A. 1995. The sizes, shapes and mineralogy of asbestos structures that induce lung tumors or mesothelioma in AF/HAN rats following inhalation. *Risk Anal* 15:181-195.

de Klerk, N.H., Armstrong, B.K., Musk, A.W., and Hobbs, M.S.T. (1989) Cancer mortality in relation to measures of occupational exposure to crocidolite at Wittenoom Gorge in Western Australia. British Journal of Industrial Medicine, 46:529-536.

Dement, J.M., and Brown, D.P. (1994) Lung cancer mortality among asbestos textile workers: a review and update. Annals of Occupational Hygiene, 38:525-532.

McDonald, J.C., Liddell, F.D.K., Dufresne, A., and McDonald, A.D. (1993) The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysolite miners and millers: mortality 1976-88. British Journal of Industrial Medicine, 50:1073-1081.

McDonald, J.C., McDonald, A.D., Armstrong, B., and Sebastian, P. (1986) Cohort study of mortality of vermiculite miners exposed to tremolite. British Journal of Industrial Medicine, 43:436-444.

Observations de**Monsieur J.M.G. Davis**Chapitre 5 - Données actuelles sur les mécanismes de développement de fibroses et de tumeurs

Ce chapitre laisse une impression très variable, selon la section. Il a probablement été rédigé par un spécialiste des études sur les cellules, étant donné que le champ couvert est vaste et qu'il est, je crois, assez exact. Par ailleurs, les études *in vivo* sont examinées très superficiellement dans trois tableaux et seulement quelques pages de texte. On n'a certainement fait aucun effort pour donner un compte rendu complet de la littérature; par exemple, on ne mentionne que les études portant sur la cancérogénicité de l'amiante chez les rats, les cochons d'Inde et les souris, bien qu'il existe des données sur plusieurs autres espèces, les plus utiles étant les babouins et les singes. Ceci dit, de façon générale, les études recensées sont les meilleures qui existent pour illustrer les principaux points associés aux dangers de l'amiante. La principale lacune de ce chapitre est que, même si, selon moi, tous les aspects pertinents des bioeffets de l'amiante sont au moins mentionnés, certains d'entre eux ne sont pas placés dans le bon contexte pour ce qui est de la façon dont ils pourraient influencer sur le développement de maladies reliées à l'amiante et, plus particulièrement, sur le risque de développer des tumeurs.

Je me propose de commenter le rapport page par page, puis de produire une section sur ce que j'ai à redire de la façon dont les faits sont réunis et reliés à la situation des humains.

Chapitre 5

- Page 192 On aurait dû mentionner les rats, les souris, les hamsters, les lapins, les gerbilles, les singes et les babouins.
- Page 199 Rien n'est dit de l'étude de Hesterberg et coll. (1991), dans laquelle une forte proportion de hamsters traités par inhalation avec de la fibre céramique réfractaire ont développé des mésothéliomes. Bien que cette fibre ne soit pas à proprement parler de l'amiante, la fibre céramique réfractaire est mentionnée dans des comparaisons ailleurs dans ce texte.

- Page 201 Une récente publication de Berman et coll. (1995) qui met de nouveau l'accent sur l'importance des fibres très longues (> 20 micromètres de longueur) dans le contexte de la cancérogénicité de l'amianté aurait pu être mentionnée pour insister davantage sur ce point.
- Page 204 Dans l'analyse de la référence 49, l'original français est ambigu et la traduction l'est encore plus. La période d'inhalation était de 6 heures par jour pendant cinq jours, et la biopersistance a été mesurée à différents moments pendant les mois suivants.
- Page 216 Il n'y a pas de réelles preuves que les fibres très courtes (de 1 à 3 micromètres) ont quelque effet cancérogène; par conséquent, la dernière affirmation du premier paragraphe est beaucoup trop forte.
- Page 217 Cette affirmation concernant l'étude Dement est-elle strictement exacte? D'après mes souvenirs, il y avait parmi cette cohorte un nombre élevé (excès) de cancers du poumon et très peu de mésothéliomes.
- Page 219 Les auteurs du rapport de l'INSERM ne semblent pas du tout savoir comment aborder le rapport Wagner. En fait, les données du tableau 6 révèlent qu'une exposition de trois mois à une dose massive de 10 mg/m³ est suffisante pour provoquer le développement de tumeurs pulmonaires, tandis qu'à la suite d'une exposition d'un jour, le nombre de tumeurs est similaire à celui du groupe témoin. Le rapport Davis comportait de sérieuses lacunes dont il a clairement été fait état dans le texte original, mais non dans le rapport de l'INSERM. Pour des raisons d'ordre pratique, il n'a pas été possible d'obtenir un meilleur différentiel entre l'exposition de pointe et l'exposition uniforme que 5:1. À ces niveaux, il n'y n'y avait pas de différence dans la production de tumeurs, probablement parce que les doses demeurent massives. Par conséquent, ces résultats n'ont aucune incidence sur la situation des humains, chez lesquels les niveaux d'exposition de pointe sont souvent de 100 à 1 000 fois plus élevés que les niveaux d'exposition continue.
- Page 221 (Tableau 7) - Il y a une erreur dans l'original français ainsi que dans la traduction. Le second groupe devrait être l'amosite dans les deux cas, à la fois à 50 mg et à 10 mg.
- Page 221 Conclusions - Il y a tant d'information dans le chapitre 5 que je trouve les quelque 22 lignes de conclusions extrêmement décevantes. On aurait dû s'efforcer davantage de démontrer comment les données disponibles

pourraient aider à mieux comprendre le risque pour les humains et, en fait, de montrer comment les résultats d'études expérimentales expliquent souvent les constatations chez les humains. Parfois, les résultats d'expérimentations qui semblent anormaux peuvent en fait aider à comprendre les bioeffets de l'amiante lorsqu'ils sont conjugués à des données d'autres domaines. Une omission à signaler dans cette section est le fait que, même si les mécanismes par lesquels l'amiante induit une fibrose sont bien analysés, *il n'est nullement fait mention du lien important entre la fibrose et la production de tumeurs*. Ce lien est mentionné dans la section des études sur des humains, mais les données sur les animaux sont particulièrement importantes. La plupart des études à long terme sur l'amiante renferment des données sur la fibrose pulmonaire qui ne sont pas mentionnées dans le rapport de l'INSERM, et Davis et Cowle (1990) ont résumé ces chiffres provenant de 18 expériences différentes en analysant le lien qui existe avec les humains. Les affirmations faites dans cette section au sujet de la biopersistance sont extrêmement partiales. La faible durabilité du chrysotile est de loin l'explication la plus plausible du fait reconnu que le chrysotile produit moins de mésothéliomes que les amphiboles chez les humains, où ils prennent de 30 à 40 ans à se développer. Dans des études expérimentales, Pott a démontré que les fibres peu durables ne provoquent pas de mésothéliomes péritonéaux ou en provoquent moins que l'amiante lorsqu'elles sont inoculées à des rats. J'ai des données sur des types de fibres minérales artificielles qui le confirment, mais elles ne sont pas encore publiées.

Observations générales sur les conclusions qui auraient dû être tirées des données présentées dans le chapitre 5 du rapport de l'INSERM

Les données d'études expérimentales sur les changements génétiques provoqués par l'amiante dans les cellules sont limitées et elles proviennent principalement d'expériences *in vitro*. La seule constatation positive conséquente est que les fibres d'amiante peuvent dérégler l'appareil mitotique pendant la division cellulaire et causer des délétions chromosomiques. Mais on ne sait pas de façon certaine si les cellules descendantes résultantes sont cancérogènes ou même viables dans le contexte *in vivo* où elles seraient assujetties à la réponse immunitaire. Le fait que, pour des raisons pratiques, la plupart des études soient menées *in vitro* a son importance dans l'examen des constatations, étant donné que bien des types de cellules absorbent des fibres d'amiante *in vitro* alors qu'elles le font rarement *in vivo*. Dans les tissus vivants, les macrophages absorbent les fibres avidement, mais les macrophages sont des cellules terminales peu susceptibles de se diviser et ils ne semblent pas produire de tumeurs. La seconde cellule du poumon dans laquelle les fibres d'amiante peuvent le plus souvent se trouver est le fibroblaste interstitiel, sûrement relié à l'amiantose,

mais non aux tumeurs pulmonaires, pour autant que l'on sache. Les fibres d'amiante peuvent se trouver dans les pneumocytes de type 1 et de type 2 qui peuvent donner naissance à des cancers du poumon, mais cette occurrence est relativement rare et, par conséquent, les risques que des fibres produisent des tumeurs par des moyens directs semblent faibles.

Comme le montre bien le chapitre 5, les macrophages contenant des fibres d'amiante sécrètent un grand nombre de facteurs qui peuvent de manière générale être regroupés en deux catégories : soit les substances toxiques comme les intermédiaires oxygénés réactifs (IOR) et les facteurs de croissance. Il a été démontré que les IOR endommagent l'ADN et que les facteurs de croissance stimulent la prolifération cellulaire.

Il s'est développé à partir de ces constatations une théorie de la cancérogenèse de l'amiante qui, même si elle ne peut encore être prouvée, permet tout de même de rassembler les faits connus. Cette théorie est appuyée par un certain nombre de travailleurs qui ont publié abondamment dans la littérature expérimentale sur l'amiante, décrite par Browne (1986). Selon cette théorie, les fibres d'amiante ne sont pas elles-mêmes cancérogènes, mais elles provoquent la sécrétion de substances comme les IOR qui endommagent l'ADN et les cytokines qui causent la prolifération de cellules et engendrent des populations de cellules altérées et potentiellement cancérogènes. Une variante de cette théorie est la possibilité que la prolifération cellulaire soit le seul résultat primaire de l'exposition à l'amiante et que les nombreuses cellules en voie de division présentent une probabilité accrue de mutations spontanées à l'état néoplasique. Peu importe quelle théorie soit la bonne, les conséquences de l'action indirecte des fibres d'amiante sont que les IOR et les facteurs de croissance sont réputés nécessiter d'assez fortes concentrations pour affecter les tissus et que, en présence de facteurs de croissance, ces concentrations au moins doivent être maintenues pour produire un effet continu. Ainsi, pour produire des tumeurs, la dose d'amiante dans le poumon doit être assez considérable et les fibres doivent persister pendant des périodes assez longues. C'est là que le lien entre la fibrose et la production de tumeurs prend son importance. Comme il est dit assez clairement au chapitre 5, les mêmes types de facteurs de croissance dérivés de macrophages sont en cause dans la fibrose et dans la prolifération cellulaire en général. Bien que ce rapport ne le mentionne pas du tout, des études expérimentales sur animaux révèlent clairement que la fibrose pulmonaire et la cancérogenèse pulmonaire associée à l'amiante sont quantitativement reliées, qu'elles soient ou non la cause et l'effet comme certaines autorités le prétendent. Des études sur des humains montrent clairement que, parmi des populations de travailleurs de l'amiante, l'incidence accrue de cancer du poumon est en très grande partie limitée à ceux qui sont atteints d'amiantose clinique et qu'elle pourrait être entièrement limitée à ceux qui sont atteints d'une fibrose pulmonaire détectable à l'autopsie. *Cette question de savoir si oui ou non un cancer du poumon peut être attribué à une exposition à l'amiante en l'absence d'une amiantose continue d'être vivement débattue*, mais l'argumentation tend à se limiter à l'amiantose décelée par des radiographies pulmonaires; or, la radiographie est une technique assez peu raffinée. Il est certain que des zones assez

importantes de tissus pulmonaires peuvent être atteintes par la fibrose, même si elles sont trop petites pour être décelées par des radiographies. Il est peu probable qu'il y ait un lien causal entre la fibrose elle-même et la production de tumeurs; les deux résultent simplement du même type général de dommage causé aux tissus par la même dose nécessairement assez élevée de fibres d'amiante. S'il y a eu insuffisamment de dommage pour provoquer une fibrose pulmonaire, alors les risques que des tumeurs aient été produites par des mécanismes similaires sont faibles. L'association manifeste entre les niveaux de fibrose et le cancer du poumon dans des expériences sur animaux laisse fortement croire à l'existence d'une dose-seuil effective (Ilgren et Browne, 1991).

Il importe de considérer le lien entre le pouvoir pathogène des différents types d'amiante, à la fois chez les animaux et chez les humains, et la biopersistance des fibres. Dans le chapitre 5, on fournit une liste exacte des constatations provenant d'études expérimentales sur animaux, mais on ne souligne pas les aspects inattendus des données et ce qui peut en être déduit. Des recherches chez les humains révèlent qu'il y a, sauf pour le secteur textile, des preuves que l'exposition au chrysotile est moins susceptible de provoquer un cancer du poumon que l'exposition aux amphiboles. Cette tendance est beaucoup plus marquée dans le cas des mésothéliomes; en effet, il y en a eu assez peu d'attribués aux mines de chrysotile du Québec et aucun n'a dûment été attribué aux mines de chrysotile du Zimbabwe. Malgré cela, des études sur animaux révèlent que, de façon générale, le chrysotile provoque, en doses égales, autant de cancers du poumon que les poussières d'amphiboles dans des expériences d'inhalation et, ce qui est encore plus surprenant, qu'il provoque autant de mésothéliomes que les types d'amiante amphiboliques lorsqu'il est injecté dans des animaux. Ces constatations s'expliquent par le fait que la capacité intrinsèque de causer du dommage est similaire pour tous les types d'amiante et qu'un facteur secondaire est associé au potentiel moindre que le chrysotile a chez les humains. Ce facteur est la biopersistance. Des recherches sur la poussière contenue dans les poumons des humains et des expériences sur animaux ont démontré que le chrysotile est éliminé des tissus pulmonaires beaucoup plus vite que les amphiboles. Chez les rats, l'élimination se fait dix fois plus vite. Le fait que le chrysotile demeure actif dans les études sur animaux peut être relié aux protocoles expérimentaux employés. Dans les expériences d'inhalation, des doses massives de chrysotile sont administrées, soit pendant toute la vie de l'animal ou du moins pendant une année (50% de l'espérance de vie). Dans les circonstances, même si le chrysotile s'élimine rapidement, la dose qui persiste dans les poumons peut être de beaucoup supérieure à celle qu'il faut pour provoquer la maladie. Dans les expériences d'inoculation intracavité, les mécanismes d'élimination par les poumons sont contournés et, bien qu'une certaine solubilité du chrysotile semble possible dans ces circonstances, la biopersistance du chrysotile par opposition aux amphiboles est beaucoup moins différente que dans les poumons. Chez les humains, seuls les niveaux d'exposition les plus grands se rapprochent des chiffres enregistrés pour les animaux (2 000 fibres-années) et, à des doses moindres, l'élimination du chrysotile a beaucoup plus de chances de maintenir le niveau des poussières

retenues en deçà du seuil de maladie. La biopersistance est susceptible d'avoir le plus d'importance par rapport aux mésothéliomes. Les fibres doivent d'abord être déposées dans le poumon, puis être transportées jusqu'à la plèvre ou au péritoine pour pouvoir déclencher le processus cancérogène. Ainsi, les fibres ayant une faible biopersistance ont plus de chances de ne jamais parvenir aux sites critiques. Il est donné à entendre que, chez les humains, les mésothéliomes résultant d'une exposition au chrysotile sont en fait causés par la trémolite présente en tant que contaminant. Les fibres de trémolite sont des amphiboles qui ont certainement un grand potentiel d'induction de mésothéliomes et sont retenus dans les tissus pulmonaires beaucoup plus facilement que le chrysotile. On ne sait pas encore de façon certaine si la trémolite est la cause de tous les mésothéliomes attribués au chrysotile, mais la preuve pourrait venir de ce qu'il n'y a pas de mésothéliomes associés aux mines de chrysotile du Zimbabwe, qui ne sont pas censées contenir de trémolite.

Observations générales sur le rapport de l'INSERM

En général, ce rapport est mal construit et mal coordonné. Je crois que le très court délai imparti pour sa rédaction en est la cause. Je crains que le rapport que le groupe d'experts a rédigé à la demande de la Société royale du Canada ne souffre exactement du même problème et ne soit pas d'aussi bonne qualité que nous l'aurions souhaité. Le rapport de l'INSERM s'apparente à un rapport élaboré en 1991 par le *Health Effects Institute* (HEI) des États-Unis, qui visait également à évaluer les risques associés à l'exposition à l'amiante. Le rapport de l'INSERM est un document complet qui présente avec exactitude les données de la plupart des publications pertinentes dans divers domaines. À bien des égards, il donne une bonne vue d'ensemble des faits connus. Ses auteurs passent cependant sous silence des études présentant un point de vue différent dans certains domaines où ils défendent des arguments critiques. À l'instar du rapport du HEI, celui de l'INSERM a observé deux problèmes essentiels. On ne peut calculer le risque avec exactitude que si les niveaux d'exposition dans de bonnes études épidémiologiques sont également exacts et si le bon modèle d'évaluation de la relation entre le risque et la dose est adopté. Ces deux points posent de graves difficultés. Il a fallu attendre les années 60 pour que des techniques d'évaluation valables de l'exposition à l'amiante soient mises au point, mais une bonne partie des expositions ayant causé les maladies déclarées sont survenues avant cette période. Il se peut que les données extrapolées et rectificatives sur l'exposition représentent ce que l'on peut faire de mieux dans les circonstances, mais il y a fort à parier qu'elles sont largement inexactes. En effet, l'industrie tentait alors de réduire les taux d'empoussiérage et *les données déclarées étaient souvent les plus optimistes et largement inférieures à la pire éventualité*. Si les données sur l'exposition à l'amiante par le passé étaient sous-estimées, il s'ensuit que les évaluations actuelles du risque sont surestimées. Le deuxième problème est celui du modèle dose-réponse adopté. Dans tous les aspects de la toxicologie autres que la cancérogénicité, on accepte que l'effet de la dose soit estimé par une courbe sigmoïde standard même si les données correspondant aux doses inférieures sont souvent d'aussi

mauvaise qualité que dans les études sur le cancer. Les chercheurs qui étudient le cancer adoptent, en général, une relation dose-réponse linéaire, ce qui signifie qu'ils ne reconnaissent pas de seuil d'innocuité parce que, à leur avis, une molécule de substance cancérigène ou une fibre peut causer la transformation d'une seule cellule et parce qu'il faut énormément de temps et d'argent pour examiner de façon adéquate les effets cancérigènes de faibles doses. En adoptant le modèle aucun seuil admissible, les auteurs du rapport de l'INSERM ont fait erreur parce qu'ils ne se sont même pas penchés sur les nombreuses données favorables à un seuil, qui ont été bien résumées par Browne (1986) et Ilgren et Browne (1991). Le modèle aucun seuil admissible risque fort d'être erroné parce que, dans l'éventualité fort improbable où une fibre pourrait produire une seule cellule cancéreuse, il y a très peu de risques que cette cellule se multiplie et cause une tumeur clinique. En effet, le corps dispose d'un éventail de mesures protectrices extrêmement efficaces destinées précisément à contrer cette éventualité. Ces défenses, que l'on désigne en gros comme la réponse immunitaire, sont extrêmement efficaces. Des tumeurs ne se développent que si la réaction immunitaire est entravée jusqu'à un point de non-retour, ce qui ne peut survenir que s'il y a des transformations cellulaires multiples dans une zone où les tissus prolifèrent activement. Il faut une dose importante de substance cancérigène pour créer et entretenir de telles zones, et la dose minimale qui peut produire et entretenir ce changement est la dose-seuil active. Il est difficile de tenir un débat équilibré sur la question, car même si l'effet linéaire est théoriquement peu probable, les données actuelles ne permettent pas d'établir avec plus de précision une autre courbe d'effet. Les auteurs du rapport de l'INSERM signalent effectivement à certains endroits qu'il y a des incertitudes par rapport à la relation dose-effet linéaire, mais ils présentent ensuite des calculs du risque dont ils surestiment l'exactitude. Ces données présentent, en fait, le scénario de la pire éventualité, et le rapport devrait le mentionner clairement.

Les auteurs du rapport abordent un certain nombre d'autres débats importants en ce qui concerne les maladies liées à l'amiante, et je les commenterai dans l'ordre où ils sont soulevés. Tout d'abord, les auteurs se penchent à divers endroits sur la relation entre la fibrose pulmonaire et le cancer du poumon (pages 154, 164, 227, 345 et suivantes), mais, à mon avis, ils tirent des conclusions inexactes de la plupart des études puisque les preuves touchant l'amiantose (fibrose) ne peuvent s'obtenir que par radiographie pulmonaire. Des preuves valables montrent maintenant que cette technique relativement brute n'établit que ce que l'on peut considérer du point de vue pathologique comme de l'amiantose relativement avancée. L'étude la plus importante dans ce domaine est celle de Kipen et coll. (1987). Dans cette étude, les 138 travailleurs du secteur de l'isolation atteints du cancer du poumon souffraient d'amiantose prouvée histologiquement même si, chez 18 % d'entre eux, cette maladie n'était pas visible à la radiographie. Une étude cas-témoins menée par Wilkinson et coll. (1995) a confirmé ce niveau d'insensibilité en ce qui concerne le dépistage de l'amiantose par radiographie. Kipen et coll. ont établi l'existence d'une association à 100 % entre l'amiantose et le cancer du poumon, ce qui prouve quasi hors de tout doute que les

tissus du poumon doivent contenir suffisamment d'amiante pour produire la fibrose, sinon le cancer du poumon ne se développera jamais. Les auteurs du rapport de l'INSERM acceptent le concept du seuil pour la fibrose, mais ils récusent la nécessité parallèle de reconnaître un seuil pour la production d'une tumeur.

On mentionne dans divers passages du rapport que les expositions environnementales à l'amiante peuvent induire le mésothéliome. On présente alors des propositions douteuses et des données contradictoires, souvent non citées, auxquelles on n'accorde pas toute l'attention nécessaire. On indique que l'amiante est le seul agent connu associé au développement du mésothéliome et que 25 à 30 % des cas qui n'ont pas eu d'exposition professionnelle sont tout de même imputables à l'amiante (page 282). On ne fait nullement état de l'étude d'Ilgren et Wagner (1991), selon laquelle le mésothéliome est causé par d'autres agents que l'amiante. Le rapport de l'INSERM reconnaît qu'il n'y a pas, à l'heure actuelle, de preuves directes que les expositions environnementales peuvent causer le mésothéliome (page 304), mais la relation dose-réponse linéaire implique que de telles tumeurs peuvent se développer.

Le rapport de l'INSERM se penche, avec preuves à l'appui, sur la relation entre le tabagisme et le cancer du poumon chez les travailleurs de l'amiante. La relation est bien connue, et les auteurs conviennent que l'effet combiné est probablement multiplicatif. Ils n'en arrivent pas moins à cette affirmation incroyable, à la page 345, selon laquelle le tabagisme ne doit pas être pris en compte lorsque l'on tente d'établir une relation entre l'amiante et le cancer du poumon. J'estime que l'erreur commise ici consiste à dire qu'une tumeur est attribuable à l'amiante ou ne l'est pas, sans apporter aucune nuance. C'est mettre les faits de côté. Si cinq cas de cancer du poumon supplémentaires surviennent chez des travailleurs de l'amiante non fumeurs et cinq cas de cancer du poumon supplémentaires surviennent chez des fumeurs non exposés à l'amiante, l'effet combiné chez les travailleurs de l'amiante fumeurs serait de 25 cas de cancer supplémentaires, d'après le modèle multiplicatif. De ce nombre, 15 cancers ne seraient jamais survenus s'il n'y avait pas eu tabagisme et ne peuvent donc pas être attribués uniquement à l'amiante. Ces 15 cas peuvent être considérés comme attribuables en partie à l'amiante et en partie au tabagisme dans une proportion qui varie selon l'exposition à ces deux facteurs. Il est primordial d'examiner ces niveaux d'exposition en cas d'indemnisation. L'amiante joue un rôle majeur chez les travailleurs qui y étaient largement exposés et fumaient peu alors qu'il joue un rôle secondaire chez les gros fumeurs peu exposés. Il semble donc incroyable de prétendre que le tabagisme ne doit pas être pris en compte dans les cas d'indemnisation.

Lorsqu'on a cherché à déterminer si les fibres de chrysotile pouvaient causer le mésothéliome, on a souligné par le passé que la trémolite avait peut-être un effet majeur à titre de contaminant. Comme les fibres de chrysotile sont éliminées rapidement des tissus du poumon contrairement aux fibres d'amphibole (trémolite), on a observé au moment de

l'autopsie pratiquée sur de nombreux cas de mésothéliome lié au chrysotile que la grande majorité des fibres qui étaient demeurées dans le poumon étaient des fibres de trémolite. Il est logique, dans un tel contexte, de supposer que la trémolite joue un rôle majeur dans toutes les tumeurs et est le seul facteur en cause dans le cas du mésothéliome. La proposition s'est révélée difficile à prouver. Les auteurs du rapport de l'INSERM abordent l'hypothèse amphibole aux pages 368 à 373 et mentionnent que la plupart des études consultées la contestent. La façon dont on présente une bonne partie des données ne tient cependant pas compte d'un aspect de l'éclosion du mésothéliome : il existe des preuves d'une relation dose-effet à certains niveaux d'exposition à l'amiante, mais l'effet est beaucoup moins clairement défini que dans le domaine du cancer du poumon. En ce qui concerne le mésothéliome, il suffit que l'exposition seuil à l'amiante soit dépassée, et le développement ultérieur de la tumeur peut dépendre de facteurs individuels, notamment la vitesse de transport de la fibre. Dans ce contexte, le fait que des expositions mixtes à du chrysotile et à des amphiboles semblent causer autant de mésothéliomes que l'exposition aux seuls amphiboles ne prouve pas que le chrysotile soit impliqué. Si les amphiboles s'accumulent en quantité suffisante dans les tissus, il importe peu qu'il s'agisse de crocidolite ou de trémolite à titre de contaminant du chrysotile. Il y a eu des études sur l'effet de la trémolite sur le développement de mésothéliomes dans les mines de chrysotile du Québec, et certaines publications citées dans le rapport de l'INSERM ont conclu que la maladie n'était pas liée à l'exposition à la trémolite. Le nombre de cas de la région de Thetford Mines où il y a de fortes concentrations de trémolite semble comparable à celui de la région d'Asbestos où les concentrations de trémolite sont beaucoup plus faibles. Ces deux études présentent une même lacune : elles ne tiennent pas compte de l'existence, à Asbestos, d'une petite usine utilisant des fibres d'amphibole et pour laquelle on ne dispose d'aucune donnée comparable sur le taux d'empoussiérement des poumons. Le rapport de l'INSERM ne fait pas état d'une étude récente très importante de McDonald et McDonald (1995). Les auteurs de cette étude signalent que tous les cas déclarés de mésothéliome de la région de Thetford Mines, au Québec, provenaient de cinq des quinze mines exploitées. Les données sur le taux d'empoussiérement des poumons des membres du groupe contrôle non atteint de mésothéliome montraient que la quantité de trémolite était quatre fois plus élevée chez les travailleurs des cinq mines en question que chez ceux des dix autres mines. Dans une certaine mesure, l'hypothèse amphibole par rapport à la survenue du mésothéliome est évidemment théorique. Dans les cas de mésothéliome découlant de l'exposition au seul chrysotile, l'industrie de l'amiante se soucie peu de savoir si l'agent actif est le chrysotile lui-même ou la trémolite à titre de contaminant. Les conclusions relatives à la trémolite ont de l'importance par rapport à l'hypothèse amphibole parce qu'elles soutiennent l'hypothèse selon laquelle une petite proportion de fibres d'amphibole risquent d'avoir plus de poids dans la balance qu'une exposition beaucoup plus importante au chrysotile. L'absence pour ainsi dire complète de mésothéliome dans les mines d'amiante du Zimbabwe où la trémolite est censée être absente est un élément d'information important qui soutient l'hypothèse amphibole dans la survenue du mésothéliome. L'étude Cullen (1991) citée dans le rapport de l'INSERM est de très

mauvaise qualité, et les deux cas de mésothéliome dont elle fait état ne peuvent être considérés comme dûment certifiés. Même si ces deux petits cas étaient causés par une exposition au chrysotile, il n'en resterait pas moins qu'ils sont en contradiction avec les centaines de cas signalés par des mines semblables produisant du crocidolite et qu'ils soulignent que le pouvoir relatif du crocidolite dépasse largement les 2-4 fois dont fait état le rapport de l'INSERM.

En conclusion, j'estime que le rapport de l'INSERM est le fruit d'un effort tout à fait louable pour cerner l'interaction complète des fibres d'amiante et des tissus. Je crois toutefois qu'il brosse un tableau trop pessimiste des risques de l'exposition à l'amiante, particulièrement à de faibles niveaux, parce qu'il accorde une importance exagérée à des données douteuses sur l'exposition aux poussières et qu'il utilise un modèle dose-effet incompatible avec les données les plus récentes sur les mécanismes de l'éclosion des maladies. Les auteurs passent parfois sous silence des études importantes présentant un point de vue différent lorsqu'ils exposent des arguments critiques.

References

- (1) Berman, W., Crump, K., Chatfield, E., Davis, J., Jones, A. (1995) The sizes, shapes and mineralogy of asbestos structures that induce lung tumours or mesothelioma in AF/HAN rats following inhalation. British Journal of Industrial Medicine, 45:5-13.
- (2) Browne, K. (1986) A threshold for asbestos related lung cancer. British Journal of Industrial Medicine, 43:556-558.
- (3) Cullen, M.R., Baloyi, R.S. (1991) Chrysotile asbestos and health in Zimbabwe. Analysis of miners and millers compensated for asbestos related diseases since independence (1980). American Journal of Industrial Medicine, 29:161-169.
- (4) Davis, J.M.G., Cowie, H.A. (1990) The relationship between fluosis and cancer in experimental animals exposed to asbestos and other fibres. Environmental Health Perspectives, 88:305-309.
- (5) Hesterley, T.W., Mast, R., McConnell, E.E., Chevalier, J., Bernstein, D.M., Bunn, W.B., Anderson, R. (1991) Chronic Inhalation of Refructuring Ceramic Tiles in Syrian Hamsters. In Brown, R.C., Hoskins, J.A., and Johnson, N.F., Eds. Mechanisms of Fibre Carcinogenics, NATO ASI Series, Life Sciences, Vol. 223, Publ. by Plenum Press, New York, pages 531-539.
- (6) Ilgren, E.B., Browne, K. (1991) Asbestos-related mesothelioma: Evidence for a threshold in animals and humans. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 13:116-132.
- (7) Ilgren, E.B., Wagner, J.C. (1991) Background incidence of mesothelioma: Animal and Human Evidence. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 13:133-149.
- (8) Kipen, H.M., Lilis, R., Suzuki, Y., Valciukas, J.A., Selikoff, L.J. (1987) Pulmonary fibrosis in asbestos insulation workers with lung cancer: a radiological and histopathological evaluation. British Journal of Industrial Medicine, 44:96-100.
- (9) McDonald, J.C., McDonald, A.D. (1995) Chrysotile, tremolite and mesothelioma. Science, 267:775-776.
- (10) Wilkinson, P., Hansell, D.M., Janssens, J., Ruben, M., Rudd, R.M., Newman-Taylor, A., McDonald, C. (1995) Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on chest radiographs. Lancet, 345:1074-1078.

Commentaires de

E. Merler

Les notes visent à présenter : a) le contexte dans lequel le Rapport de l'INSERM a été déposé; b) des commentaires d'autres intervenants sur les risques liés à l'exposition à l'amiante pour la santé, déjà publiés ou sous presse, et qui sont d'intérêt; c) des commentaires sur certaines questions du Rapport de l'INSERM, notamment l'utilisation de l'amiante en France, l'incidence du mésothéliome (mortalité et nombre de cas), l'estimation des risques associés à l'exposition à l'amiante.

1. Contexte

Le Rapport de l'INSERM doit être lu en gardant à l'esprit les circonstances dans lesquelles il a été demandé.

La France a été un important producteur de produits à base d'amiante et un important utilisateur d'amiante brut.

Dans le contexte de la réduction ou de l'abandon de l'utilisation de l'amiante dans plusieurs pays européens, la France était, ces dernières années, le troisième plus gros importateur d'amiante au monde. Comme dans d'autres pays d'Europe, on a commencé à utiliser l'amiante à des fins industrielles au début du siècle, mais l'utilisation de ce produit a augmenté sensiblement au début des années cinquante. En France, les importations d'amiante brut ont atteint un sommet en 1976 (144 000 tonnes). L'importation de crocidolite a été la plus élevée en 1974 (5 500 tonnes), puis elle a été abandonnée en 1988, tandis qu'on a importé de l'amosite jusqu'en 1991 (2 800 tonnes en 1973) (*données contenues dans le Rapport de l'INSERM*). En 1977, la Communauté européenne a publié un rapport sur l'utilisation de l'amiante et des produits contenant de l'amiante dans ses états membres. Au cours de l'année en question, l'utilisation de chrysotile a relativement été la même en Italie, en France, au Royaume-Uni et en Allemagne de l'Ouest (130 600 tonnes en Italie, 173 300 tonnes en Allemagne et 150 000 tonnes en France). Quant au type de fibre, le Royaume-Uni a surclassé les autres pays pour ce qui est de l'utilisation de l'amosite, et la France a utilisé relativement la même quantité d'amosite et de crocidolite que les autres pays (*Document 344/77 de la CEE*).

Depuis les années soixante et de plus en plus par suite d'un incendie dans une école secondaire qui a interpellé l'opinion publique, un grand nombre de bâtiments publics et privés en France ont été isolés à l'amiante pulvérisé. L'utilisation répandue du métal comme matériau de construction dans les bâtiments est l'une des autres raisons pour lesquelles l'amiante pulvérisé a largement été utilisé dans les écoles, les centres de recherche, les prisons, les hôpitaux et les stations de métro. C'est en France qu'on trouve les plus gros bâtiments publics isolés à l'amiante. Cependant, la quantité d'amiante et les types de fibres d'amiante utilisés dans ces bâtiments ne sont pas connus. On ne dispose que de quelques données sur la pollution dans ces bâtiments et la détérioration des isolants à l'amiante.

Le premier règlement régissant l'exposition à l'amiante dans le secteur industriel a été adopté en France à la fin des années 70 (Décret 17-8-1977 : concentration moyenne journalière admissible 2f/ml), et il n'y avait aucune distinction selon la fibre d'amiante. Le règlement a été adopté au terme des travaux exécutés durant deux ans par une commission interministérielle. On a ultérieurement établi des normes différentes selon le type de fibre, soit en 1987 et en 1992, après que, conformément à la Directive européenne de 1983, les niveaux de concentration admissibles dans le milieu de travail eurent été réduits (Selon les décrets du 27-3-1987 et du 6-7-1992, la concentration moyenne journalière admissible était de 600f/l pour le chrysotile et de 300f/l pour toutes les autres fibres d'amiante. La limite actuelle, fixée en 1996, pour une période de 8 heures dans le milieu de travail est de 0,3f/l pour le chrysotile et de 0,1f/l pour les fibres d'amphibole.

Au sein de l'Union européenne (UE), dont la France est membre, l'utilisation de l'amiante dans les milieux industriels a fait l'objet d'une première Directive, qui devait faire consensus parmi les états membres à l'époque. La Directive prévoyait différentes normes selon le type de fibre, la crocidolite ayant été jugée plus dangereuse que les autres fibres, politique ultérieurement renforcée par l'interdiction d'utiliser la crocidolite dans certaines applications et l'interdiction d'utiliser tout type de fibre d'amiante dans certains produits (enchâssées dans la législation française en vertu du Décret du 28-4-1988). La Directive du 3-12-1991 de la CEE a été enchâssée dans la législation française en vertu du Décret du 26-7-1994, qui n'autorisait l'utilisation du chrysotile que dans certains produits.

L'isolation des bâtiments à l'amiante pulvérisé (plus de 1 %) a été interdite en France en 1978 (Décret du 20-3-1978). En 1996 (Décret du 7-2-1996), une limite maximale a été fixée relativement à la présence de fibres d'amiante dans les bâtiments (intervention obligatoire à 25ff/l, alarme à 5ff/l/ mais niveau admissible). Ainsi, les niveaux admissibles dans les bâtiments en France sont supérieurs aux limites fixées dans d'autres pays d'Europe (comme l'Allemagne et la Suisse, où le seuil critique (alarme) a été fixé à 1ff/l).

Plusieurs pays de l'UE ont décidé d'adopter des règlements plus rigoureux que ceux approuvés par le Parlement de l'UE concernant l'amiante. En effet, l'Allemagne et le

Royaume-Uni ont interdit l'utilisation de l'amiante pulvérisé en 1970. Le Danemark, la Suède, la Finlande, les Pays-Bas, l'Italie et l'Allemagne ont imposé le bannissement général de l'utilisation de l'amiante à quelque fin que ce soit et des produits contenant de l'amiante, y compris leur vente. De plus, certains pays d'Europe ont établi des niveaux admissibles plus restrictifs dans le milieu de travail, ou encore, ont carrément banni l'amiante (Suisse, Norvège).

En ce qui concerne la législation européenne, une Directive approuvée en 1991 par le Parlement européen, et ultérieurement mise en vigueur dans les états membres, régit la présence de substances cancérigènes dans le milieu de travail. La Directive s'applique à toutes les substances ou procédés industriels classifiés comme cancérigènes; dans le cas de certaines substances, réglementées par des directives particulières, comme l'amiante, les valeurs limites d'exposition ont été maintenues. Les substances cancérigènes doivent être remplacées chaque fois qu'il est techniquement possible de le faire. Les employeurs doivent justifier leur utilisation auprès des autorités gouvernementales responsables de la santé. Lorsque l'utilisation d'une substance cancérigène est autorisée, il faut assurer un niveau de prévention maximal (utilisation de la technologie, systèmes fermés, protections environnementales, appareils personnels, information aux travailleurs, étiquetage des produits, mesures d'hygiène, enregistrement nominal des travailleurs employés, suivi médical durant et après la période d'emploi, et traitement des déchets).

En France, le régime d'indemnisation des maladies professionnelles date des années 20. L'amiantose a été spécifiquement définie et considérée comme une maladie indemnisable en 1957 (mais elle ouvrait droit à une indemnisation dans le cadre de la définition de pneumoconiose depuis 1946). Les mésothéliomes, quel qu'en soit le siège, sont reconnus comme des maladies professionnelles depuis 1976. Le cancer du poumon, en l'absence d'amiantose chez les travailleurs de l'amiante, n'est devenu une maladie professionnelle reconnue que récemment (1996), après la publication du Rapport de l'INSERM. Cependant, le nombre de mésothéliomes pour lesquels une indemnité est versée a toujours été très faible (quelques douzaines jusqu'en 1988; 77 en 1993, dernière année pour laquelle des données sont disponibles) (données de 1993, *Rapport de l'INSERM*).

En dépit de la production et de l'utilisation importantes de produits contenant de l'amiante, les études épidémiologiques sur les risques associés à l'amiante et la collecte de données environnementales sur l'exposition à l'amiante restent isolées en France.

Un groupe composé de spécialistes de l'amiante, comprenant des représentants de groupes sociaux et de l'industrie de l'amiante, financé par l'industrie de l'amiante, a été créé en 1982 (Comité permanent Amiante). Ce groupe a exercé une influence sur toutes les décisions législatives prises ces dernières années.

Le Rapport de l'INSERM, qui a été préparé par un groupe de scientifiques français, avait été demandé par le ministre de la Santé publique en septembre 1995.

Plusieurs facteurs ont incité le ministre à demander ce rapport : le nombre croissant de demandes d'indemnisation de pathologies induites par l'exposition professionnelle à l'amiante; les procès intentés en raison de pathologies présumément causées par l'exposition environnementale, principalement dans les bâtiments isolés à l'amiante; et une inquiétude croissante quant aux effets éventuels, sur la santé, de la dégradation de l'amiante pulvérisé dans les bâtiments. De plus, un débat largement médiatisé a été suscité en France par suite de la publication, par le R.-U., d'un document sur la mortalité due aux tumeurs primitives de la plèvre et l'évolution de l'incidence du mésothéliome prévue au cours des prochaines décennies (*Peto et coll., 1995*). Dans le cadre de ce débat, l'incidence de cette maladie en France a fait l'objet d'une évaluation critique, compte tenu du fait que le nombre de décès associés aux tumeurs primitives de la plèvre indiqué antérieurement dans les documents préparés par le groupe susmentionné était inférieur au nombre réel.

2. Observations générales

Rares sont les pays où les autorités publiques ou gouvernementales ont produit des rapports sur l'amiante : les quelques rapports disponibles ont été préparés au R.-U., aux É.-U. et en Ontario, au Canada.

Le Rapport de l'INSERM est d'une qualité, d'une exactitude et d'une exhaustivité exceptionnelles. Dans la tradition française des rapports sur la santé, le Rapport de l'INSERM est remarquable.

2.1 Structure du rapport

Le Rapport de l'INSERM comprend un rapport de synthèse et un document divisé en 12 sections, traitant chacune une question particulière. On a d'abord publié le rapport de synthèse; le document, dont la version finale n'est pas encore prête, n'est pas accessible au public. Tous les documents seront éventuellement publiés.

En général, dans chacun des paragraphes du document, on décrit en détail la question à l'étude; on indique clairement les incertitudes scientifiques; on cite la littérature scientifique pertinente et l'on exprime le point de vue du groupe des scientifiques.

Deux parties sont étudiées plus à fond : 1) celle qui porte sur la présentation de données sur l'incidence et la mortalité associées aux tumeurs primitives de la plèvre et aux cancers du poumon en France (p. 276-343), et 2) celle qui traite des estimations des risques de cancer attribuables à l'exposition à l'amiante (p.309-344 et 379-398).

La section qui porte sur l'incidence et la mortalité associées aux tumeurs primitives de la plèvre et aux cancers du poumon s'inscrit dans le cadre du mandat confié au groupe par le ministère de la Santé publique. Quant à la section sur les estimations des risques, elle vise à fournir aux autorités françaises responsables de la santé des données qu'elles pourront utiliser à des fins de réglementation.

Le rôle des scientifiques n'est pas d'indiquer les règlements que les autorités responsables devraient adopter, mais plutôt de décrire en détail les conséquences de chaque choix.

2.2 Caractère complet du Rapport

Le rapport présente une vue d'ensemble de tous les aspects concernant la cancérogénicité de l'amiante. Certaines parties du rapport portent spécifiquement sur la situation française, comme l'utilisation de l'amiante en France, et une évaluation de la mortalité ou de l'incidence des tumeurs associées à l'exposition à l'amiante. Le document ne traite pas de la question de la disponibilité des substituts de l'amiante et des dangers qu'ils présentent : on sait néanmoins que, comme dans le cas du Rapport sur l'amiante, le ministère français de la Santé a demandé à l'INSERM de produire un rapport traitant spécifiquement de cette question.

En raison de la quantité limitée des recherches (bien entendu, il ne s'agit aucunement de porter un jugement sur leur qualité) faites en France sur les effets de l'exposition à l'amiante sur la santé et de la quantité limitée de données sur l'exposition à l'amiante, tant dans le milieu industriel que dans les autres milieux, le Rapport repose largement sur l'utilisation des données recueillies dans d'autres pays et publiées dans la littérature scientifique.

Il faudrait souligner que depuis la publication du rapport, de nouveaux documents scientifiques sur les questions étudiées dans le Rapport de l'INSERM ont été publiés ou sont actuellement sous presse. Un certain nombre de ces documents ont été résumés ci-après en raison de leur pertinence.

3. Autres références pertinentes publiées ou sous presse depuis le rapport de l'INSERM

3.1 Document du PISSC sur le chrysotile

(Programme international sur la sécurité des substances chimiques, OMS, Genève. Document sur le chrysotile dans la série sur les critères d'hygiène de l'environnement) (sous presse).

Dans le cadre du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC), organisé sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), du Bureau international du travail (BIT) et des Nations Unies, on a confié à un groupe de 17 experts internationaux de 10 pays la mission d'évaluer les risques pour la santé liés à la production industrielle et à l'utilisation du chrysotile. Les membres du groupe se sont réunis au cours de l'été 1996, et plus de 140 points de contact du PISSC - centres, institutions et individus de pays tant industrialisés qu'en développement qui collaborent au programme - ont été mis à contribution pour évaluer le chrysotile.

Le document du PISSC diffère du rapport de l'INSERM en ce qu'il s'agit uniquement d'une revue de la littérature scientifique concernant les risques pour la santé de l'exposition au chrysotile et qu'il inclut des conclusions et des recommandations pour la protection de la santé publique.

Après une présentation des preuves et des données disponibles, le document du PISSC formule entre autres les conclusions suivantes :

«L'exposition à l'amiante chrysotile accroît les risques d'asbestose, de cancer du poumon et de mésothéliome, et ce de manière proportionnelle à la dose. Il n'existe apparemment pas de seuil pour les risques cancérogènes.

Il convient de considérer l'emploi de matériaux de remplacement plus sûrs que le chrysotile, lorsque de tels produits existent. Certains produits contenant de l'amiante posent des problèmes particuliers et l'utilisation du chrysotile n'est pas recommandée dans de telles circonstances. Appartiennent à cette catégorie les produits friables qui présentent un potentiel d'exposition élevé. Les matériaux de construction sont, pour plusieurs raisons, particulièrement préoccupants. L'industrie de la construction emploie une main-d'oeuvre nombreuse et il est difficile d'y instaurer des mesures de nature à limiter l'utilisation de l'amiante. Les matériaux intégrés aux bâtiments déjà construits peuvent également constituer un risque pour ceux qui y effectuent des activités de réparation, d'entretien ou de démolition. Les substances minérales en place posent un risque d'exposition par détérioration.

Lorsqu'il existe des risques d'exposition professionnelle au chrysotile, il convient de faire appel à des mesures de maîtrise, notamment au niveau des mesures d'ingénierie et des méthodes de travail. D'après les données fournies par les industries ayant mis en application des techniques de maîtrise, il serait possible de limiter l'exposition à des niveaux inférieurs à 0,5 fibres/cm³. Lorsque les mesures d'ingénierie et les méthodes de travail se révèlent insuffisantes, le port d'un équipement protecteur individuel peut diminuer encore l'exposition.

Il a été démontré que l'amiante et le tabagisme augmentent de manière synergique le risque de cancer du poumon. Les individus qui ont été exposés à l'amiante peuvent réduire de manière appréciable leur risque d'être atteints par cette maladie en s'abstenant de fumer.»

Il s'agit de conclusions importantes dans le contexte du rapport de l'INSERM. En effet, nous devrions, dans l'état actuel des connaissances, nous concentrer sur les parties du rapport de l'INSERM qui vont au-delà du document du PISSC, à savoir les risques liés aux expositions environnementales et l'évaluation quantitative des risques liés aux fibres d'amiante.

3.2 Publication scientifique du CIRC n° 140, Mécanismes de la cancérogenèse induite par les fibres

Kane A.B., Boffetta P., Saracci R., Wilbourn J.D. (éd.), Mechanisms of fibre carcinogenesis (Mécanismes de la cancérogenèse induite par les fibres). Publication scientifique du CIRC n° 140, CIRC, Lyon (sous presse).

En janvier 1996, un groupe d'experts s'est réuni au Centre international de recherches sur le cancer (CIRC) à Lyon (France) afin de débattre du mécanisme de la cancérogenèse induite par les fibres. On retrouve dans cet ouvrage une déclaration commune qui résume «*les forces, les faiblesses et les lacunes dans les connaissances actuelles sur la caractérisation des fibres, la génotoxicité, la prolifération et l'activation cellulaires, ainsi que les études chez l'animal. Dans la deuxième partie du rapport, on répond à certaines questions précises sur la pertinence des données mécanistes obtenues par les épreuves in vitro et in vivo dans l'évaluation des risques de cancérogénicité que présentent les fibres pour les humains. Enfin, on évalue la pertinence des données mécanistes dans l'évaluation de la cancérogénicité des fibres.*»

Dans la déclaration commune, on affirme ce qui suit (TRADUCTION LIBRE) :

«*À l'heure actuelle, les connaissances dont on dispose sur les modalités de contribution des propriétés physiques et chimiques des fibres aux mécanismes de cancérogenèse sont insuffisantes pour nous permettre de prévoir avec certitude le potentiel de cancérogénicité des fibres en nous appuyant uniquement sur ce type de données...*»

«*Outre les dimensions et la durabilité, d'autres aspects des propriétés physiques et chimiques des fibres pourraient nous renseigner sur leur toxicité potentielle in vivo, notamment les suivants : la présence de fer ou d'autres métaux de transition sur les fibres, ainsi que leur capacité d'accumuler le fer, de produire des radicaux libres, d'interagir avec des molécules ayant une importance biologique et de les modifier (p. ex. ADN, lipides, protéines) et d'entraîner la lyse des érythrocytes et des liposomes...*»

«*Les études expérimentales sur les fibres mettant en évidence des nombres significatifs de tumeurs du poumon ont toujours révélé une fréquence élevée de fibroses pulmonaires. Cela ne sous-entend pas nécessairement une relation causale, car ces processus pourraient tous deux être une réponse à une dose élevée de fibres... L'inflammation chronique induite par les fibres conduit à la fibrose. Si l'on ne dispose d'aucune donnée sur les liens directs entre l'inflammation et la cancérogenèse, on pense généralement que, dans les régions où siège*

une inflammation chronique, sont produites des substances telles que les ROS et les cytokines qui pourraient jouer un rôle dans la production de tumeurs.»

«On connaît mal le mécanisme exact conduisant à l'apparition d'un cancer après l'exposition aux fibres d'amiante. La plupart des cancers du poumon chez l'humain exposé à l'amiante apparaissent chez les fumeurs; toutefois, on observe également un excès de cancers du poumon chez un faible pourcentage de personnes exposées uniquement aux fibres d'amiante. On ignore si c'est le même mécanisme qui est responsable de l'apparition de ces tumeurs chez les fumeurs et chez les non-fumeurs exposés à l'amiante. Si les fibres peuvent être à l'origine aussi bien d'un cancer du poumon que d'un mésothéliome, on a observé différents scénarios d'altération moléculaire dans les cancers du poumon associés à l'exposition à l'amiante et au tabagisme, comparativement au mésothéliome malin diffus. Par conséquent, il est possible que des mécanismes cellulaires et moléculaires différents entrent en jeu dans la formation de ces deux tumeurs...»

Dans le document du CIRC, on précise bien que les lacunes sur le plan des connaissances préviennent tout recours à des théories simplifiées sur les mécanismes de la cancérogenèse induite par les fibres.

3.3 Rapport du Health and Safety Executive (HSE) sur les risques de cancer chez les travailleurs de l'amiante après le règlement de 1969 sur les teneurs d'amiante admissibles en milieu de travail au Royaume-Uni.

S. Hutchings, Jones J., Hodgson J., Asbestos-related diseases. In : F. Drever (éd.). Occupational Health. Decennial Supplement. HSE, Londres, 1996, p. 127-152.

L'importance de ce rapport réside dans les aspects suivants :

De tous les pays au monde qui faisaient une utilisation exhaustive de l'amiante, le Royaume-Uni a été le premier à cesser l'importation de crocidolite en 1969. Ce pays a mis en oeuvre, cette même année, une norme d'exposition professionnelle (en 1969) dans le but précis de limiter le risque de cancer (0,2 f/cm³ pour la crocidolite et l'amosite; 0,5 f/cm³ pour le chrysotile). En outre, on a également prohibé en 1969 la pulvérisation d'amiante dans les édifices.

On a mis sur pied un programme visant l'Angleterre, le Pays-de-Galles et l'Écosse dans les lieux de travail recensés assujettis au règlement de 1969 ainsi que les travailleurs dans ces usines. On a effectué à ces endroits des mesures des conditions d'hygiène. Les travailleurs exposés à l'amiante dans les usines assujetties à la nouvelle norme ou qui ont commencé à y travailler par la suite ont été recensés et ont été examinés tous les deux ans, tant qu'ils occupaient ce type d'emploi. Lors de ces examens, on prenait en note les antécédents en matière d'exposition et de tabagisme et on effectuait une radiographie. Tous ces travailleurs ont été inclus dans une cohorte pour les fins d'une étude de la mortalité.

Un registre national du cancer couvre toute la population du Royaume-Uni. En outre, depuis 1968, tous les cas récemment diagnostiqués de mésothéliome et tous les certificats de décès faisant mention d'un mésothéliome sont obligatoirement déclarés au registre national des mésothéliomes.

Les résultats du suivi entre 1979 et 1991, ainsi que ceux du système de surveillance du mésothéliome (entre 1968 et 1991) ont à présent été publiés et constituent un chapitre du supplément décennal sur l'hygiène professionnelle.

Le rapport présente également une analyse des décès par mésothéliome enregistrés dans la population générale du Royaume-Uni, ainsi qu'une analyse par cohorte d'âge et de naissance.

Une fraction de l'ensemble de la cohorte des travailleurs inclus dans le programme susmentionné, qui satisfaisait à certains critères prédéfinis et était constituée de 57 402 sujets, a fait l'objet d'un suivi visant à en déterminer la mortalité (entre 1971 et 1991), à partir du calcul des personnes-années à risque d'après les résultats de l'examen médical. On a calculé les décès hypothétiques en s'appuyant sur des indices d'âge, de sexe, de moment et de région. Les décès par mésothéliome et par abestose sont représentés sous la forme du pourcentage de la surmortalité imputable à toutes les autres causes. Au total, on a relevé 5 327 décès (183 décès par mésothéliome). Un délai de 10 ans à partir de la première exposition consignée a été introduit dans le calcul de la mortalité-type (MT) dans le cas des travailleurs dont la première exposition, d'après leur inscription, est postérieure à 1969.

Le rapport du HSE montre les faits suivants :

Les travailleurs assujettis au règlement sur l'amiante représentent une faible fraction de la mortalité nationale imputable au mésothéliome (quelque 20 cas de mésothéliomes enregistrés, alors qu'environ 10 000 décès attribuables au mésothéliome étaient déclarés pendant la même période). Cette observation sous-entend que les expositions à l'amiante qui se produisent à l'extérieur du milieu professionnel et des travailleurs assujettis au règlement de 1969 expliquent, au Royaume-Uni, la majorité des décès consécutifs à une tumeur primitive de la plèvre.

Un nombre significatif de décès attribuables au mésothéliome (21 décès, surmortalité de 1,28 %) s'observe chez les travailleurs qui ont été embauchés dans les usines après l'entrée en vigueur du règlement de 1969. Toutefois, on observe un nombre plus élevé de décès imputables au mésothéliome chez les sujets qui travaillaient dans ces usines avant l'entrée en vigueur du règlement en 1969 (162 décès, surmortalité de 4,62 %), ce qui laisse croire que la réduction de l'exposition à l'amiante consécutive au nouveau règlement a permis

efficacement de diminuer la mortalité attribuable au mésothéliome, sans toutefois l'éliminer totalement.

Les décès par tumeur pulmonaire suivent la même tendance que les décès par mésothéliome; chez les travailleurs exposés pour la première fois en 1970 ou après cette date, la MT est de 123,5 (IC à 95 % 106,7-142,1, sur la base de 194 décès par cancer du poumon); chez les travailleurs exposés pour la première fois avant 1970, la MT est de 141,3 (IC à 95 % 129,7-153,7, sur la base de 555 décès par cancer du poumon). On observe également dans les deux groupes une augmentation statistiquement significative de la mortalité imputable à tous les néoplasmes.

On a obtenu une diminution significative des décès par amiantose grâce à la nouvelle norme (chez les travailleurs exposés pour la première fois avant 1970 : 85 décès, surmortalité de 2,42 %; 5 décès chez les travailleurs exposés pour la première fois après 1970, surmortalité de 0,30 %).

Globalement, il semble exister une forte corrélation entre la survenue des tumeurs du poumon et les habitudes de tabagisme des travailleurs, telles qu'elles ont été consignées lors du dernier examen médical; chez les fumeurs, la MT est de 288,8 (IC à 95 % 191,8-325,8, avec 601 décès par cancer du poumon); chez les non-fumeurs, la MT est de 10,3 (IC à 95 % 4,1-21, avec 17 décès par cancer du poumon); chez les ex-fumeurs, la MT est de 67,7 (IC à 95 % 56-81, avec 118 décès par cancer du poumon). Il convient de noter que, globalement, la proportion des fumeurs actuels observés dans la cohorte est plus élevée que le pourcentage national (54 % plutôt que 42 %).

En conclusion, la nouvelle norme sur l'amiante imposée au Royaume-Uni en 1969 (il y a plus de vingt ans) visant à réduire l'exposition admissible à cette substance en milieu professionnel, qui a été suivie de l'interdiction de l'importation de la crocidolite, n'a apparemment pas permis d'éviter ni les décès attribuable au mésothéliome, ni la surmortalité significative imputable à tous les cancers et au cancer du poumon chez les sujets qui ont été embauchés après l'entrée en vigueur du nouveau règlement.

L'épidémie de mésothéliome observée au Royaume-Uni chez les travailleurs s'explique principalement par des sources d'exposition à l'amiante extérieures aux usines et au personnel qui satisfont aux critères imposés par le nouveau règlement sur l'amiante.

4. Au sujet de la consommation d'amiante brut en France et de la mortalité imputable aux tumeurs primitives de la plèvre

Dans la section 8 du document de l'INSERM, «Évolution de l'incidence du mésothéliome dans différents pays», on affirme que la raison probable de l'incidence relativement faible du mésothéliome chez l'homme en France est que la France a utilisé moins d'amiante et a commencé à l'utiliser plus tard que d'autres pays, et que l'amiante utilisé contenait indubitablement moins de fibres d'amphibole. Ce scénario sous-estime apparemment la situation française par rapport au scénario européen.

En fait, entre 1940 et 1973, la consommation française de fibres d'amiante brut a été tout aussi élevée qu'en Italie et comparable à celle de l'Allemagne (figure 1)^{***}.

Comme nous l'avons dit, le rapport de l'INSERM présente des données originales tant sur l'incidence du mésothéliome que sur la mortalité imputable aux tumeurs primitives de la plèvre en France. Si les données présentées couvrent en partie les lacunes qui existaient sur le plan des connaissances, il reste encore beaucoup de travail à accomplir dans ce domaine.

Un point qui mérite d'être examiné plus avant est l'argument selon lequel «l'incidence du mésothéliome chez l'homme est actuellement en France, d'après les estimations présentées, relativement faible par comparaison avec la plupart des pays industrialisés» (p. 300-301)

Le plus faible taux normalisé selon l'âge x 100 000 (norme = population mondiale) des six registres français du cancer couvrant la période 1983-1987 inclus dans le document *Cancer Incidence in Five Continents (D.M. Parkin, C.S. Muir, S.L. Whelan, Y.T. Gao, J. Ferlay, J. Powell (éd.). Vol. VI. Publication scientifique du CIRC n° 120, Lyon, CIRC, 1992)* est enregistré dans le Tarn ($0,3 \pm 0,1$), tandis que le plus élevé est observé dans le Bas-Rhin ($1,6 \pm 0,3$) (chez les femmes, ces valeurs sont respectivement de $0,2 \pm 0,1$ et de $0,1 \pm 0,1$). Ces valeurs recourent largement les taux d'incidence des pays européens et nord-américains les plus industrialisés. Toutefois, les taux d'incidence du mésothéliome les plus élevés ne s'observent pas en France, mais en Italie (à Trieste : $4,7 \pm 0,1$ chez les hommes) et en Australie (Australie occidentale : $2,9 \pm 0,3$ chez les hommes).

Pour mieux comprendre la situation en France en ce qui concerne la mortalité imputable aux tumeurs primitives de la plèvre, il est utile d'analyser les taux de mortalité

*** Sources des données : Danemark : Andersson M. et collab., Brit J Cancer 51:699, 1985; France : Avril J, In: Shapiro H.A. (éd.) Pneumoconiosis, Oxford University Press, 1970; FRD; Woltowitz H.J. Am J ind Med 2:71, 1981; Italie : GOffuri E. et collab. Med Law 82:155, 1991; Pays-Bas : Hurdorf I. Am J ind Med 20:547, 1991; Royaume-Uni : Advisory Committee on Asbestos, Vol. 2, HMSO, Londres, 1979.

selon la période du calendrier et les groupes d'âge en utilisant les données de l'OMS sur la mortalité et la population, en se limitant aux 8^e et 9^e éditions de la Classification internationale des maladies pour les tumeurs primitives de la plèvre chez l'homme (figure 2) (données non publiées). D'après ces données, les taux de mortalité selon le groupe d'âge (de 40-45 ans à 75-80 ans) en Italie, en France et en Allemagne suivent approximativement la même tendance : les groupes d'âge supérieurs présentent les taux les plus élevés, qui augmentent en fonction du temps. En France, dans le groupe d'âge supérieur (75-80 ans) et dans les groupes d'âge de 60-65 ans et de 55-60 ans, par rapport aux mêmes groupes en Italie et en Allemagne, le taux de mortalité est plus élevé, en particulier dans les périodes les plus récentes, ce qui laisse croire que la situation serait pire en France que dans les autres pays considérés (figure 2).

Par conséquent, à notre sens, il y aurait lieu de mettre en doute la situation française telle qu'elle est présentée dans le rapport de l'INSERM, sur le plan tant de la consommation de l'amiante que de l'incidence et de la mortalité imputable au mésothéliome.

En ce qui concerne la survenue du mésothéliome chez les femmes, il convient de noter que, d'après ce qu'indiquent les registres des mésothéliomes, il existe un pourcentage plus élevé de situations d'exposition inconnues chez les femmes que chez les hommes atteints. Par conséquent, il est plus difficile de déterminer, à partir des antécédents de chaque cas, quelle est chez les femmes la proportion de mésothéliomes de la plèvre attribuables à l'exposition (professionnelle, para-professionnelle ou environnementale) à l'amiante et, partant, évitables.

5.1 Au sujet de l'association entre l'exposition para-professionnelle et environnementale à l'amiante et le risque de mésothéliome ainsi que des estimations du risque à vie de mésothéliome

Les données épidémiologiques sur l'association entre l'exposition para-professionnelle et environnementale à l'amiante et le risque de mésothéliome sont de plus en plus nombreuses.

Il semble utile de mentionner le risque relatif de mortalité attribuable aux tumeurs pleurales primaires (MT 792, IC à 95 % 215,9-2 028,8) (incidence au sein de la cohorte sous la forme de décès par mésothéliome pour 1 000 décès : 19,1) chez les femmes des travailleurs d'une usine d'amiante-ciment en Italie (cette étude est largement citée dans le document de l'INSERM, alors que l'estimation du risque ne l'est pas) (*Magnani C. et collab., A cohort study on mortality among wives of workers in the asbestos cement industry in Casale Montferrato, Italy. Br J Ind Med 50:779-784, 1993*). L'exposition para-professionnelle à un mélange de fibres (crocidolite et chrysotile) explique les décès attribuables au mésothéliome chez les femmes des travailleurs.

Entre 1979 et 1994, on a trouvé 34 cas de mésothéliome chez les femmes et les sujets qui ont été exposés durant leur enfance alors qu'ils vivaient dans le village de Wittenoom Gorge (Australie occidentale), ou encore chez les visiteurs de la mine de crocidolite de Wittenoom Gorge victimes d'une exposition environnementale. On observe au cours du temps une forte tendance à la hausse de la proportion des mésothéliomes d'origine environnementale. L'exposition atmosphérique a été mesurée et la liste des résidents a été reconstituée.

Les auteurs estiment que le risque maximal à vie d'apparition d'un mésothéliome est de 64 à 57 décès (selon différentes hypothèses) par million de personnes pour un enfant âgé de 6 ans, tandis que le risque maximal à vie d'apparition d'un mésothéliome est de 23 à 20 décès pour une adulte de 21 ans exposé pendant 10 ans $0,001 \text{ f/cm}^3$. La linéarité est supposée dans ce modèle. (Rogers A. et collab., *Occupational and environmental mesotheliomas due to crocidolite mining activities in Wittenoom, Western Australia. Scan J Work Environ Health* 21:259-264, 1995). (Cette étude n'est pas citée dans le document de l'INSERM; l'article a été publié en août 1995 et a été disponible quelques mois plus tard; il est donc possible que que l'on n'ait pas pu prendre connaissance de ces résultats au moment de la préparation du rapport de l'INSERM).

Il convient de noter que ces estimations sont basées sur des cas et sur des niveaux d'exposition environnementale observés; par conséquent, elles s'appuient sur une gamme de données d'exposition très éloignées de celles estimées dans les cohortes professionnelles.

Le risque d'apparition d'un mésothéliome présenté dans l'étude de Rogers et collab. est comparable au risque supplémentaire estimé dans le document de l'INSERM au chapitre de la quantification des risques, qui s'appuie sur l'estimation des exposition et les cas observés dans les cohortes professionnelles (tableau N, hommes, âge de 5 ans à la première exposition, durée de l'exposition 10 ans, risque supplémentaire à vie de mésothéliome $4,7 \times 10\ 000$ à $0,025 \text{ f/ml}$; tableau M, âge de 20 ans à la première exposition, durée de l'exposition 10 ans, risque supplémentaire à vie de mésothéliome $1,9 \times 10\ 000$ à $0,025 \text{ f/ml}$). La correspondance entre les deux estimations est la suivante : nombre excédentaire de cas de mésothéliome à vie de 18,8 chez l'enfant dans l'étude de l'INSERM, par opposition à 64-57 dans l'étude de Rogers et collab.; nombre excédentaire de cas de mésothéliome à vie de 7,6 chez l'adulte dans l'étude de l'INSERM, par opposition à 64-57 dans l'étude de Rogers et collab.

En conclusion, les estimations quantitatives de l'INSERM semblent être validées par le nombre de décès par mésothéliome à Wittenoom attribuables aux expositions environnementales, si l'on considère que la crocidolite semble causer trois à quatre fois plus de cancers chez l'humain que le chrysotile (Smith A.H., Wright C.C. *Chrysotile asbestos is the main cause of pleural mesothelioma. Am J ind Med* 30: 252-266, 1996).

5.2 Estimation des risques associés à l'exposition à l'amiante

Le rapport de l'INSERM (p. 329 et suivantes) évalue les éléments quantitatifs influant sur l'exposition à l'amiante et sur la mortalité attribuable au mésothéliome et au cancer du poumon.

Les auteurs rappellent fort justement que *«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 puisse recevoir la moindre interprétation: la précision statistique des estimations de risque fournies par les différentes études et la valeur des expositions cumulées dans les différentes cohortes»*(p. 333).

La prise en compte de ces deux éléments constitue la base des critères de sélection appliqués par chaque scientifique ou groupe d'experts aux études existantes devant être utilisées pour l'estimation des risques.

Dans les critères de sélection pour les études avec des niveaux cumulés d'exposition, les scientifiques de l'INSERM ont adopté une approche prudente, tout comme les précédents groupes d'experts : ainsi, ils ont exclu l'étude de Finkelstein chez les travailleurs de l'amiantement, étude dans laquelle a été observée la pente la plus forte d'augmentation de décès par cancer du poumon pour chaque unité additionnelle d'exposition cumulée, car cette étude est entachée *«d'erreurs systématiques dans l'évaluation de l'exposition»* (p. 336). Il semble intéressant de citer le rapport HEI-AR, le rapport le plus récent et le plus important sur les risques de l'exposition à l'amiante, selon lequel [p. 6-25] les résultats de l'étude sur les travailleurs du secteur de l'extraction et de la transformation du chrysotile au Québec (McDonald, 1980), dans laquelle a été observée la pente dose-effet la plus faible, doivent également être mis en doute en ce qui concerne la mesure de l'exposition à l'amiante, car *«la conversion des particules en fibres a été basée sur des mesures non uniformes à des niveaux relativement faibles»*; par conséquent, *«il semble téméraire de conclure que, pour une même teneur en fibres mesurée, l'exposition dans les mines de chrysotile serait de 20 à 100 fois moins dangereuse que dans la production de textiles à base de chrysotile»*. L'étude a cependant été incluse dans le rapport de l'INSERM et valide les estimations quantitatives du risque qui y sont faites; on obtient donc une estimation prudente du risque de cancer.

En ce qui concerne les tumeurs de la plèvre, les critères d'inclusion retenus dans les études de cohortes disponibles, outre ceux utilisés pour le cancer du poumon, incluent une période de latence de 20 ans et plus de 10 cas observés. Si le critère de latence semble justifié sur le plan biologique, celui d'un nombre minimum de 10 cas observés l'est beaucoup moins. En outre, les études sur les travailleurs du secteur de l'extraction et de la transformation de la crocidolite à Wittenoom Gorge (Australie) sont ainsi exclues, même si elles font état de 94 décès attribuables aux tumeurs primitives de la plèvre dans la dernière

présentation (*Armstrong et collab., Br J Ind med 45:5-13, 1988; De Klerk N., Armstrong B.K. The epidemiology of asbestos and mesothelioma in: Henderson D.W. et collab. (éd.) Malignant mesothelioma. Hemisphere Publ Corp, New York, 1994, p. 223-250).*

L'exclusion se compare à celle du rapport HEI-AR; elle a pour effet global de rendre l'estimation quantitative plus prudente, si l'on considère la valeur élevée de la pente. Toutefois, en conséquence de ces exclusions, les estimations faites dans le document de l'INSERM en ce qui concerne le mésothéliome reposent sur un ensemble de données très limité.

Dans le rapport de l'INSERM, les auteurs affirment que (TRADUCTION LIBRE) «*compte tenu de l'ampleur des incertitudes associées aux différentes estimations de K, il convient de faire preuve d'une grande prudence dans l'interprétation des différences entre les études. Par exemple, Hughes et collab. (1986) recommandent que le modèle sélectionné soit indépendant de l'origine géologique des fibres (chrysotile ou fibres mixtes) tandis que, de l'avis de McDonald et collab. (1985), on pourrait sans doute appliquer le même modèle à toutes les situations d'exposition professionnelle.*

La même position a été adoptée par 6 groupes d'experts mis sur pied par les pouvoirs publics pour évaluer le risque de cancer associé à l'exposition à l'amiante (HEI-AR, 1991)...

Quatre de ces groupes d'experts ont adopté une valeur K de +1,0 % comme estimation ou comme moyenne géométrique de l'intervalle d'incertitude; de ces groupes, trois sont des États-Unis (la Environmental Protection Agency en 1986, le National Research Council en 1984 et le Health Effects Institute - Asbestos Research en 1985), et un de Grande-Bretagne (la Health and Safety Commission en 1985). Un des groupes d'experts, la Commission royale de l'Ontario au Canada, a proposé une moyenne géométrique plus faible (+0,29 %) et un grand intervalle d'incertitude (+0,02 % à +4,2 %). Enfin, le dernier groupe, le Consumer Product Safety Commission des États-Unis, a adopté une valeur plus élevée (+2 %).

À la lumière de toutes ces observations, il semble raisonnable d'adopter une valeur unique de +1 % pour le coefficient de risque K, sans égard à l'origine géologique des fibres»

Les méthodes et le choix des scientifiques de l'INSERM sont raisonnables. Les calculs sont exacts.

Dans le rapport de l'INSERM, il se pourrait que l'on ait sous-estimé le nombre de décès attribuables à l'exposition à l'amiante. De fait, outre le cancer du poumon et les tumeurs mésothéliales pleurales, l'exposition à l'amiante provoque aussi chez l'humain le mésothéliome péritonéal (et pourrait accroître le risque de cancer en d'autres sièges comme le larynx, les reins, le côlon et le rectum). Les décès imputables au mésothéliome péritonéal n'étant ni pris en considération, ni mentionnés ni comptés dans le rapport de l'INSERM, il

est donc possible que l'on ait sous-estimé les causes de décès attribuables à l'amiante et évitables.

Dans le document de l'INSERM, on cite largement les données disponibles en France permettant de caractériser le profil d'exposition des expositions environnementale, professionnelle et para-professionnelle à l'amiante. Les données disponibles sont jugées insuffisantes pour être utilisées pour l'estimation quantitative des mésothéliomes et des tumeurs pulmonaires en ce qui concerne le niveau et le gradient de risque à l'intérieur d'un large intervalle de niveaux d'exposition.

Ainsi, on présente dans le rapport de l'INSERM une estimation des risques que présentent les niveaux admissibles d'exposition professionnelle et environnementale en France.

Cette méthodologie est valable, malgré ses défauts, dans la mesure où l'on comprend bien que les cas prévus de décès ne s'appuient pas sur le profil d'exposition de la population française. Les conditions d'exposition sont hypothétiques.

Il convient de noter que l'approche et les hypothèses utilisées dans le document de l'INSERM pour calculer le risque probable à vie des expositions non professionnelles ont aussi été employées par d'autres organisations publiques ou gouvernementales, dont la Commission royale de l'Ontario, pour le même niveau d'exposition hypothétiquement rencontré dans les bâtiments et pour les mêmes groupes d'âge.

Les estimations des décès imputables au cancer du poumon et au mésothéliome en France présentées dans le rapport de l'INSERM pour différentes intensités d'exposition, différentes durées et différents âges lors de la première exposition sont dérivées des modèles susmentionnés. Comme on l'affirme nettement dans le rapport, les estimations s'appuient sur les expositions en milieu industriel et sont appliquées, avec les nombreuses limitations que cela sous-entend, à des expositions d'un ordre de grandeur différent.

Le document de l'INSERM souligne de manière suffisante les limitations et les erreurs de mesure des variables aléatoires d'exposition et de réponse que présentent les données disponibles ainsi que les incertitudes qui en découlent dans l'estimation des risques.

Pour cette partie, en conclusion, le rapport de l'INSERM est confronté aux problèmes intrinsèques de l'évaluation quantitative du risque. «L'évaluation quantitative du risque peut constituer un outil efficace pour la prise de décisions politiques sur les risques pour la santé, dans la mesure où le modèle est approprié et où la base de données scientifiques est complète.» (*Hardy T.S., Weill H. Crystalline silica: risks and policy. Environ Health Perspect 103:152-155, 1995*).

Le modèle utilisé dans le document de l'INSERM est celui qui est considéré comme le plus approprié par les scientifiques et les groupes d'experts, tandis que les ensembles de données utilisés sont simplement, avec toutes leurs limitations, ceux qui ont été publiés dans la littérature scientifique sur les risques de cancer de l'amiante.

L'aspect positif du document de l'INSERM, qui a accompli là un exercice fort utile, réside dans le fait qu'il fournit une base moins ambiguë pour la décision en matière de gestion des risques que les évaluations qualitatives du risque de cancérogénicité lié à l'exposition à l'amiante.

Si, après un siècle d'utilisation industrielle de l'amiante, nous manquons toujours de données appropriées pour effectuer une évaluation consensuelle du risque quantitatif, en présence de risques de cancer clairement démontrés pour l'exposition à l'amiante, les incertitudes de l'évaluation quantitative des risques pourraient mettre les pouvoirs publics devant un choix de mesures, selon la disponibilité des produits de remplacement, de la faisabilité économique et de plusieurs autres facteurs. En fait, les estimations du risque sont en bout de ligne incorporées à des jugements de valeur et à des choix sociaux, économiques et politiques.

Nous devrions toutefois nous garder d'utiliser les incertitudes de la quantification des risques pour nier le bien-fondé des mesures prises par les pouvoirs publics en matière de santé.

CONSOMMATION D'AMIANTE BRUT

fig. 1

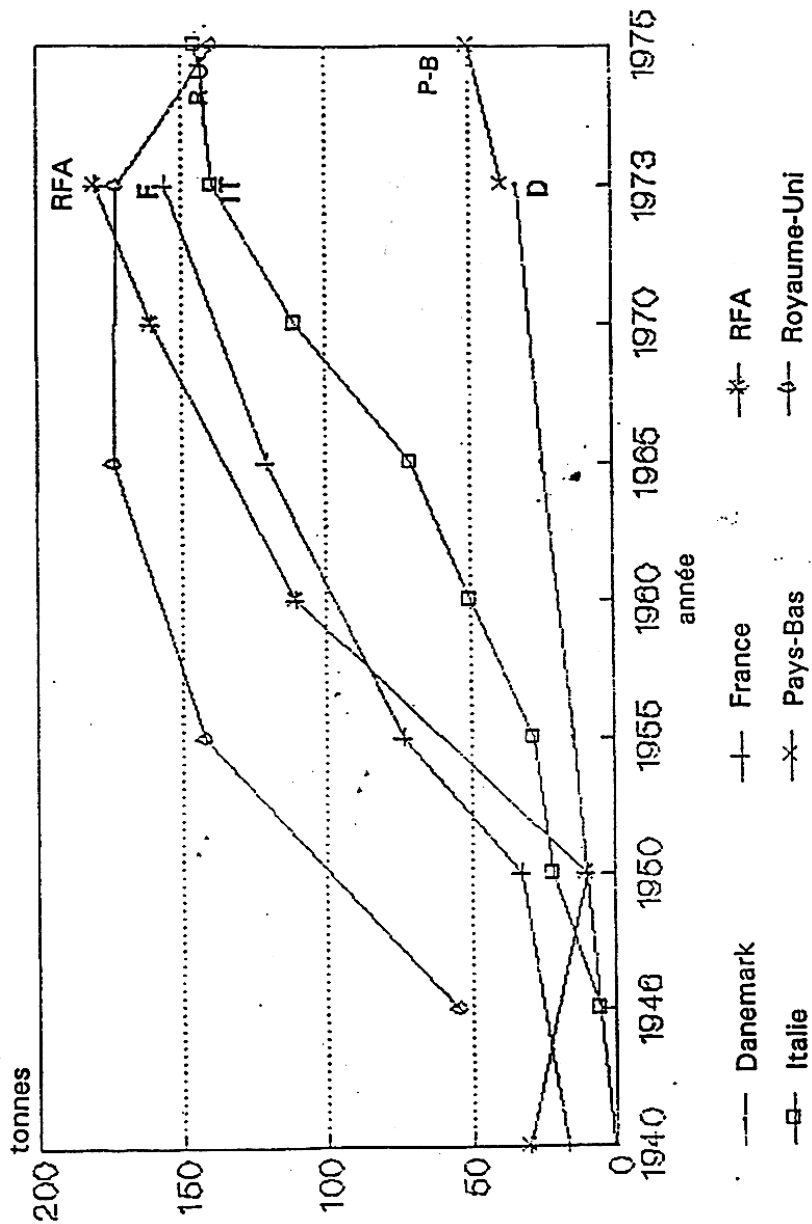
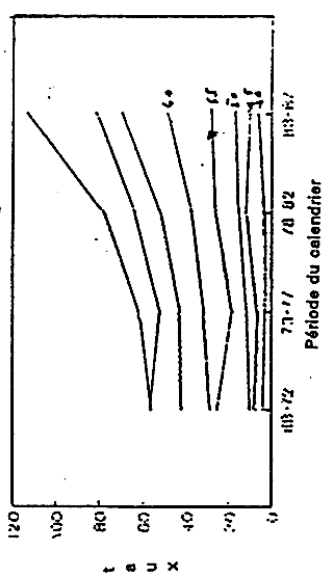


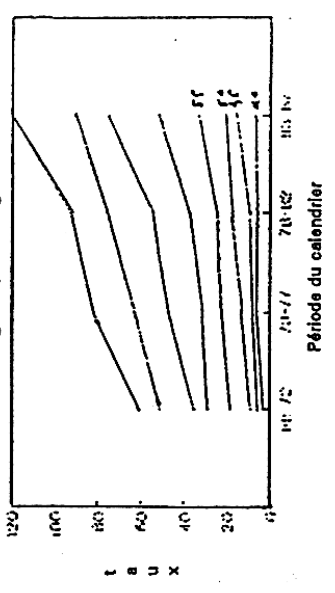
Fig. 2

Taux de tumeurs pleurales en Italie selon la période du calendrier et le groupe d'âge



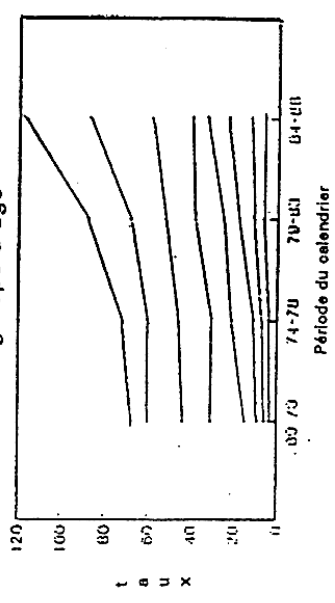
Groupes d'âge : 40-45...75-80

Taux de tumeurs pleurales en France selon la période du calendrier et le groupe d'âge



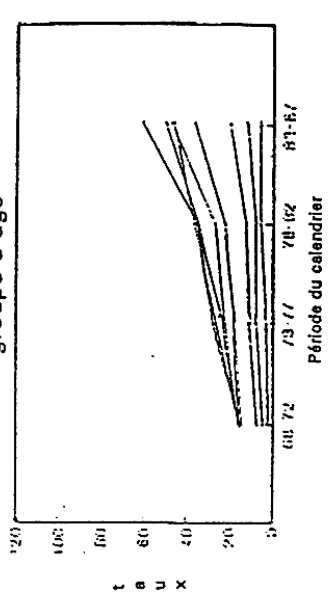
Groupes d'âge : 40-45...75-80

Taux de tumeurs pleurales en RFA selon la période du calendrier et le groupe d'âge



Groupes d'âge : 40-45...75-80

Taux de tumeurs pleurales au R.-U. selon la période du calendrier et le groupe d'âge



Groupes d'âge : 40-45...75-80

E. Heller, Universität Wien