

→ H.A. Cowie (¹), P. Wild (²),
J. Beck (¹), G. Auburtin (³),
C. Piekarski (⁴), N. Massin (²),
J.W. Cherrie (¹), J.F. Hurley (¹),
B.G. Miller (¹), S. Groat (¹),
C.A. Soutar (¹)

(¹) Institute of Occupational Medicine (IOM),
Edinburgh, UK

(²) Institut National de Recherche et de
Sécurité (INRS), Centre de Lorraine, France

(³) Institut National de l'Environnement
Industriel et des Risques (INERIS),
Paris, France

(⁴) University of Köln, Köln, Germany

Correspondance à adresser à Hilary Cowie
(hilary.cowie@iomhq.org.uk)

AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE RESPIRATORY HEALTH OF WORKERS IN THE EUROPEAN REFRACTORY CERAMIC FIBRE INDUSTRY

Objectives — To investigate possible relations between respiratory health and past airborne exposure to refractory ceramic fibres (RCFs) and respirable dust in workers at six European factories, studied previously in 1987. **Methods** — The target population comprised all current workers associated with RCF production, plus others who had participated in 1987 "leavers". Information was collected on personal characteristics, chest radiographs, lung function, respiratory symptoms, smoking, and full occupational history. Regression analysis was used to study relations between indices of health of individual workers and of cumulative exposure to airborne dust and fibres, and likely past exposure to asbestos. **Results and discussion** — 774 workers participated (90% of current workers, 37% of leavers). Profusion of small opacities in exposed workers (51% 0/1+; 8% 1/0+) was similar to that among an unexposed control group but higher than in new readings of the 1987 study films (11% 0/1+, 2% 1/0+). The large difference between 1987 and recent films may be, at least in part, a reading artefact associated with film appearance. Small opacities of International Labour Organisation (ILO) category 1/0+ were not associated with exposure. An association of borderline significance overall between 0/1+ opacities and exposure to respirable fibres was found for some exposure periods only, the time related pattern being biologically implausible. Pleural changes were related to age and exposure to asbestos, and findings were consistent with an effect of time since first exposure to RCFs. Among men, forced expired volume in 1 second (FEV1) and forced vital capacity (FVC) were inversely related to exposure to fibres, in current smokers only. FEV1/FVC ratio and transfer factor (TLCO) were not related to exposures. The estimated restrictive effect was on average mild. Prevalence of respiratory symptoms was low. Chronic bronchitis and its associated symptoms (cough, phlegm) showed some association with recent exposure to respirable fibres. This could be due to an irritant effect of RCFs.

● respiratory health ● refractory ceramic fiber ● epidemiology

Étude épidémiologique de la santé respiratoire des travailleurs de l'industrie européenne des fibres céramiques réfractaires

Traduction de l'article paru dans
Occupational and Environmental Medicine

2001 ; 58 : pp 800-810.

Objectifs — L'objectif de l'étude est de rechercher d'éventuelles relations entre la santé respiratoire des travailleurs de six usines européennes, déjà examinés en 1987, et leur exposition aux fibres céramiques réfractaires (FCR) et aux poussières.

Méthodes — La population cible est formée par l'ensemble des travailleurs de la production de FCR présents au moment de l'étude ainsi que les salariés de l'industrie des FCR ayant participé à l'étude de 1987 et qui ont quitté le secteur depuis. Les informations recueillies comprennent les caractéristiques personnelles, une radiographie thoracique, la fonction pulmonaire, les symptômes respiratoires, les habitudes tabagiques et l'histoire professionnelle complète de chaque sujet. L'analyse par régression a permis d'étudier les relations entre les indices de santé et les indices d'exposition cumulée aux poussières et aux fibres dans l'air et la probabilité d'une exposition antérieure à l'amiante.

Résultats et discussion — L'étude a porté sur 774 personnes, représentant 90 % des travailleurs actuellement en poste et 37 % des travailleurs ayant quitté l'industrie. La densité des petites opacités observée chez les travailleurs exposés (51 % pour les opacités de type 0/1+, 8 % pour les opacités de type 1/0+) est semblable à celle d'un groupe témoin non exposé, mais supérieure à la densité obtenue à la relecture des radiographies de 1987 (11 % pour les opacités de type 0/1+, 2 % pour les opacités de type 1/0+). La différence importante entre les clichés de 1987 et les clichés récents pourrait, du moins en partie, être expliquée par leur taille et la technique employée.

Les petites opacités de la catégorie 1/0+ (BIT) ne sont pas associées à l'exposition. Une association est trouvée entre les opacités 0/1+ et l'exposition aux fibres alvéolaires ; cette association est à la limite de la signification statistique et n'est valable que pour certaines périodes d'exposition. Par ailleurs, la relation temporelle observée n'est pas biologiquement plausible. Les modifications pleurales sont associées à l'âge et à l'exposition à l'amiante, et les résultats sont cohérents avec l'effet de latence vis-à-vis de l'exposition aux FCR.

Chez les hommes — uniquement chez les fumeurs —, le VEMS et la CVF sont inversement liés à l'exposition aux fibres. Le rapport VEMS/CVF et le facteur de transfert TLCO ne sont pas associés à l'exposition. En moyenne, l'atteinte restrictive estimée est modérée.

La prévalence des symptômes respiratoires est faible. La bronchite chronique et les symptômes associés (toux, expectoration) suggèrent l'existence d'une association avec une exposition récente aux fibres alvéolaires. Cela pourrait être dû à un effet irritant des FCR.

● santé respiratoire ● fibre céramique réfractaire ● épidémiologie

La production de fibres céramiques a débuté en Europe à la fin des années soixante ; en 1986, sept usines européennes, réparties en France, en Allemagne et au Royaume-Uni en assuraient la production. Les fibres céramiques sont fabriquées par fusion de silice et d'alumine à environ 2 000°C en présence d'autres constituants mineurs, suivie de soufflage ou centrifugation. La plupart des fibres céramiques sont pro-

duites sous forme de nappes et elles sont généralement utilisées pour l'isolation haute température.

Une première étude, réalisée en 1987 dans l'industrie européenne des fibres céramiques réfractaires (FCR), a suggéré que certains problèmes respiratoires rencontrés étaient en rapport avec l'exposition aux FCR et les autres substances en suspension dans l'air [1, 2] : la dyspnée

d'effort était associée à l'exposition cumulée à la fois aux fibres et aux poussières alvéolaires [3], la toux sèche à l'exposition au moment de l'étude, l'altération de la fonction pulmonaire à l'exposition cumulée aux fibres alvéolaires - chez les fumeurs uniquement ; enfin, les petites opacités arrondies de catégorie 1/0 étaient associées à l'exposition aux fibres non alvéolaires au moment de la mesure ainsi qu'au temps passé à travailler dans l'industrie des FCR. Ni les affections pleurales ni la bronchite chronique n'étaient associées à l'exposition. Si bon nombre de ces associations étaient biologiquement plausibles, l'association entre les petites opacités et les fibres non alvéolaires, quant à elle, ne l'était pas.

Des études similaires, réalisées aux Etats-Unis, ont toutefois montré que les modifications pleurales, bien que peu fréquentes, peuvent être liées à l'exposition aux FCR ; seuls trois sujets avaient des opacités parenchymateuses classées 1/0+ [4]. La réduction de la fonction pulmonaire était associée à la durée passée à la production - pour les fumeurs uniquement [5]. Les premiers résultats d'une étude de mortalité conjointe n'ont mis en évidence aucun excès de mortalité, notamment par cancer du poumon, et n'ont fait apparaître aucun cas de mésothéliome.

Au vu de ces résultats, il a paru nécessaire de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les éventuelles relations entre, d'une part, l'exposition des travailleurs européens des FCR aux poussières et fibres dans l'air et, d'autre part, les problèmes respiratoires rencontrés. Une seconde étude transversale a été réalisée dans les six usines européennes fabriquant encore ces fibres. Le protocole a comporté le recueil de données cliniques chez les travailleurs actuellement en poste dans ces entreprises, ainsi que les quelques sujets ayant quitté ce secteur industriel depuis la précédente enquête, des mesures de concentrations en poussières et fibres dans l'air depuis 1995, enfin une étude préliminaire portant sur les méthodes d'estimation des concentrations passées et la reconstitution des indices d'exposition individuelle. Cette étude est présentée ici et son objectif est d'essayer de clarifier les relations entre la santé respiratoire et les indices d'exposition atmosphériques aux FCR. Une étude de la mortalité des sujets travaillant à la production des FCR en Europe a également été mise en place.

L'étude, réalisée à la demande de l'Association Européenne des Industries des Fibres Céramiques (ECFIA), a été menée par l'Institute of Occupational Medicine (IOM - Royaume-Uni), en collaboration avec l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) et l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), pour la France, ainsi que l'Université de Cologne, pour l'Allemagne. Des études épidémiologiques portant sur les travailleurs de la production des FCR sont également en cours aux Etats-Unis. Le présent article résume les méthodes et les résultats de l'enquête européenne, présentés par ailleurs plus en détail [6].

Méthodes

Groupe étudié

L'étude transversale de morbidité a été effectuée dans six usines de production de FCR : deux en Angleterre, trois en France et une en Allemagne. Certains travailleurs employés dans ces usines ont déjà été inclus dans l'étude précédente, réalisée en 1987. La population cible est constituée d'une part de tous les sujets travaillant à la production de fibres céramiques ou dans des activités associées en poste au moment de l'étude, et d'autre part des sujets qui ont participé à l'étude antérieure (1987) et quitté l'industrie depuis. Une septième usine, incluse dans l'étude de 1987, a fermé ses portes entre les deux études. Il était difficile de retrouver ces anciens travailleurs, qui n'ont donc pas été inclus dans la présente étude.

Étude clinique

L'équipe médicale, constituée de médecins du travail de chacun des pays, d'un manipulateur en radiologie britannique possédant de bonnes connaissances linguistiques, d'un technicien français chargé des explorations fonctionnelles respiratoires qui parlait couramment l'anglais et l'allemand et d'enquêteurs locaux parfaitement entraînés, a utilisé l'unité d'étude mobile de l'IOM dans chaque usine concernée. Les informations recueillies auprès des participants sont les suivantes : identification, âge, taille, poids, radiographie thoracique, fonction pulmonaire, symptômes respiratoires, habitudes tabagiques et histoire professionnelle.

Un protocole détaillé couvrant les questions d'assurance qualité a été rigoureusement suivi tout au long de l'étude. Cela est particulièrement important en raison de la nécessité de pouvoir comparer les résultats des trois pays européens avec ceux de l'étude américaine. Ce protocole aborde à la fois les procédures techniques et les adaptations nécessaires dans chaque pays en matière de confidentialité, d'enregistrement des données cliniques, etc.

Radiologie

Des radiographies thoraciques standard (40x40cm), en incidence postéro-antérieure, ont été effectuées avec du matériel Polyphos 150 (technique moyenne tension : ≤ 125 kV). Les clichés ont été développés sur place à l'aide d'une développeuse automatique 3M XP510 et examinés aussitôt pour vérifier la qualité technique et renouveler si besoin le cliché. Tous les clichés ont ensuite été interprétés par un médecin radiologue, les résultats individuels étant transmis à chaque personne.

En vue de l'analyse statistique, les radiographies thoraciques ont été interprétées en utilisant la classification BIT (1980). Elles ont été lues à l'INERIS (France) de façon indépendante, dans un ordre entièrement aléatoire mais dans des conditions identiques, par trois médecins, lecteurs très expérimentés, provenant chacun d'un des pays de l'étude. Les résultats ont été enregistrés par un assistant. Les clichés types du BIT ont été utilisés comme référence. La lecture a porté sur l'ensemble des clichés de la présente étude et de l'étude antérieure, ainsi que sur 164 radiographies de travailleurs non exposés aux poussières. Ces 164 clichés ont été inclus pour comparer leur lecture par le groupe européen et par une partie du groupe de lecture habituel de l'IOM. Ils ont permis en outre d'estimer, à partir des interprétations du groupe de lecture européen, la prévalence des petites opacités dans une population non exposée. Les radiographies de 1987 étaient clairement identifiables du fait de leur taille réduite et de la technique différente employée. Les 164 clichés, quant à eux, étaient semblables, dans leur aspect, à ceux de la présente étude.

Les 164 clichés ont été obtenus parmi 300 radiographies d'employés des télécommunications qui n'avaient jamais travaillé en atmosphère empoussiérée. Ces 300 clichés avaient été lus précédemment par trois lecteurs qualifiés, et 21 (7 %)

cumulées ont été classées en six périodes (avant 1971, 1972-76, 1977-81, 1982-86, 1987-91 et 1992-96) de manière à séparer les expositions antérieures à 1987 - qui n'avaient pas fait l'objet de mesures - des expositions mesurées ultérieurement. Si l'exposition aux fibres céramiques constitue une cause effective de fibrose chez les travailleurs exposés ou si elle y contribue réellement, alors les anomalies radiologiques, les modifications de la fonction pulmonaire et certains symptômes respiratoires doivent se développer lentement. Aux concentrations mises en évidence dans la présente étude [11], ces modifications ne devraient pas apparaître sans une exposition de plusieurs années - 10 ans peut-être, voire plus.

Autres expositions pertinentes

Chaque emploi dans les usines de production des FCR a également été classé selon qu'il impliquait ou non une exposition potentielle à l'amiante, et l'on a identifié la période au cours de laquelle une telle exposition avait pu avoir lieu. Cette évaluation a été effectuée par l'IOM pour les différentes usines et complétée par des informations fournies par chaque direction. Les sujets ont été classés comme "potentiellement exposés à l'amiante" s'ils ont occupé un emploi exposé pendant la période concernée. Quatre types d'activité susceptibles d'entraîner une exposition significative à l'amiante ont été retenus : la maintenance d'équipements ou d'éléments de construction contenant de l'amiante, le port de vêtements de protection en amiante, la fabrication de produits contenant de l'amiante et enfin l'utilisation de tels produits. Pour chaque sujet potentiellement exposé, le temps de latence et la durée de l'exposition à l'amiante ont été calculés. Mais on ne dispose d'aucune information détaillée quant à l'intensité de cette exposition.

Les carrières professionnelles recueillies dans le cadre de l'étude incluaient des informations sur tous les emplois occupés, tant dans l'industrie des FCR que hors de celle-ci. L'un d'entre nous (JWC) a établi des listes de métiers associés à une exposition potentielle à l'amiante ; un code indiquant une possible exposition à l'amiante a ainsi été attribué à chaque emploi. Le temps passé dans ces emplois potentiellement exposés, et le délai depuis l'exposition initiale à l'amiante en dehors de l'industrie des FCR, ont également été déterminés.

Méthodes statistiques

Les analyses statistiques, s'appuyant sur la compréhension des divers mécanismes envisageables, ont recherché systématiquement les associations potentielles entre les diverses expressions de l'exposition et les effets sur la santé respiratoire. Les réponses radiologiques (prévalence des petites opacités et des modifications pleurales) et les symptômes respiratoires ont été analysés par rapport aux fibres et aux poussières alvéolaires ; la spirométrie (VEMS, CVF et VEMS/CVF) et le facteur de transfert (TLCO et VA) ont été examinés par rapport aux fibres alvéolaires et non alvéolaires et par rapport aux poussières alvéolaires et totales.

Les relations entre les effets pathologiques et les expositions professionnelles ont été examinées en utilisant des méthodes de régression : modèles linéaires [12] pour les variables continues - fonction pulmonaire -, et modèles logistiques [13] pour les réponses dichotomiques - symptômes respiratoires, par exemple. On a également considéré des relations curvilignes générales, ajustées sous forme de modèles additifs généraux [14], mais elles n'ont rien ajouté aux modèles et ne sont pas présentées ici. Des analyses ont été effectuées pour l'ensemble du groupe étudié, mais aussi en excluant les individus potentiellement exposés à l'amiante dans l'industrie des FCR ou dans d'autres industries, ou ceux exposés à la silice en dehors de l'industrie des FCR, ce qui aurait pu affecter leur santé pulmonaire. Les niveaux de silice mesurés dans l'industrie des FCR étant négligeables, les expositions individuelles à la silice n'ont pas été calculées.

Résultats

Groupe étudié

Sur 1 006 sujets éligibles, 774 personnes ont participé à l'étude clinique, 692 hommes et 82 femmes, qui représentent 90 % des travailleurs éligibles actuellement en poste et 37 % des travailleurs ayant quitté l'industrie. Les taux de réponse les plus bas ont été obtenus chez les jeunes travailleurs qui ont quitté le secteur, les plus susceptibles, à notre avis, d'avoir quitté pour aller travailler ailleurs. Parmi les participants, 166 (21 %) ont tra-

vailé au total pendant 20 années ou plus dans ces usines.

Les caractéristiques des sujets examinés figurent dans le *tableau II*. Il existe des différences de détail, mais les groupes nationaux sont assez semblables. On notera que la proportion de fumeurs est relativement importante en Allemagne.

Exposition estimée aux poussières et aux fibres

En moyenne, les sujets ont travaillé 13 ans dans les usines de production des FCR, avec un temps moyen passé dans les emplois de production de l'ordre de 8 ans. L'indice d'exposition cumulée moyen ("exposition") est estimé à 4,9 (0,01-36) fibres.ml⁻¹.an pour les fibres alvéolaires et à 0,7 (0,001-5,0) fibres.ml⁻¹.an pour les fibres non alvéolaires. Les valeurs mesurées sont toutes les deux plus élevées dans les emplois de production et pour les fumeurs et ex-fumeurs, proportionnellement plus nombreux à avoir occupé des emplois dans la production. L'exposition moyenne aux poussières totales est de 15,9 (0,05-79) mg.m⁻³.an et l'exposition moyenne aux poussières alvéolaires, de 5,2 (0,02-45) mg.m⁻³.an.

La *figure 1* montre les distributions marginales des expositions pour les fibres et les poussières alvéolaires ainsi que leur distribution multivariée. Les deux variables montrent la distribution dissymétrique typique des expositions cumulées, avec une majorité de sujets faiblement exposés et quelques sujets ayant subi une exposition plus élevée. Les quatre indices d'exposition sont tous corrélés, l'association la plus forte se produisant entre les fibres alvéolaires et les fibres non alvéolaires (coefficient de corrélation 0,93). Par comparaison, le coefficient de corrélation pour l'association entre les expositions aux poussières totales et aux poussières alvéolaires est de 0,61 ; il est de 0,58 pour l'association entre les fibres alvéolaires et les poussières alvéolaires et de 0,82 pour l'association entre les fibres alvéolaires et les poussières totales.

Le *tableau III* fait apparaître, pour les différentes périodes, les expositions moyennes ainsi que le temps moyen passé dans les différents emplois de production (production primaire, production secondaire, transformation secondaire et finition). Toutes les expositions antérieures à 1987 ont été basées sur les concentrations mesurées au cours de l'année 1987. Les expositions cumulées anté-

rieures à 1976 sont généralement faibles ; elles reflètent les temps plus courts passés, aux débuts de l'industrie, dans les emplois de production, lorsque la majeure partie de l'exposition aux FCR provenait d'activités annexes où la concentration en fibres était inférieure à celle des emplois de production. Par ailleurs, les expositions relativement faibles enregistrées ces dernières années reflètent bien les réductions de concentrations survenues depuis 1987.

Sur les 774 participants, 158 (20 %) sont classés comme potentiellement exposés à l'amiante dans l'industrie des FCR. La proportion de sujets exposés dans chaque usine varie de 10 % à environ 30 %. L'utilisation de l'amiante ayant été plus importante pendant les premières années de production des FCR, ces sujets tendent à la fois à être plus âgés et à avoir subi également des expositions plus importantes aux fibres autres que l'amiante, aux poussières alvéolaires et totales ; 88 (56 %) de ces 158 sujets ont passé 20 ans ou plus dans l'industrie des FCR. Par ailleurs, 45 % des participants, soit 351 sujets (dont 98 qui ont également été exposés à l'amiante dans l'industrie des FCR) ont été potentiellement exposés à l'amiante en dehors de l'industrie des FCR ; contrairement aux sujets exposés au sein des usines de FCR, on note cependant peu de différence dans les expositions aux FCR entre les groupes potentiellement exposés à l'amiante et les groupes a priori non exposés.

Radiologie : petites opacités

En ce qui concerne le groupe témoin externe de travailleurs non exposés, la comparaison entre la lecture des trois lecteurs européens et celle effectuée précédemment par un autre groupe de lecture montre que les trois lecteurs font état d'une prévalence plus importante des petites opacités (51 % d'opacités de densité 0/1+, contre 7 % pour l'autre groupe de lecture). Par ailleurs, dans la population étudiée exposée aux FCR, la prévalence des petites opacités de densité de 0/1+ est de 51 % ; elle est donc la même

que pour le groupe externe de travailleurs non exposés. Cette prévalence est beaucoup plus élevée que celle observée sur les clichés antérieurs (1987), pour lesquels 11 % seulement ont été classés 0/1+ à la relecture dans le cadre de la présente étude (13 % de ces mêmes clichés ayant été classés 0/1+ par un groupe de lecture différent).

De façon générale, la qualité technique des radiographies est satisfaisante, avec 74 % des radiographies de 1996 et 63 % des radiographies de 1987 classées 1 (« cliché de bonne qualité ») ou 2 (« cliché acceptable ») selon le système

Fig. 1. DISTRIBUTIONS MARGINALES ET MULTIVARIÉES DES INDICES D'EXPOSITION CUMULÉE POUR LES FIBRES ALVÉOLAIRES ET LES POUSSIÈRES ALVÉOLAIRES

Joint and marginal distributions of cumulative exposure indices for respirable fibres and respirable dust

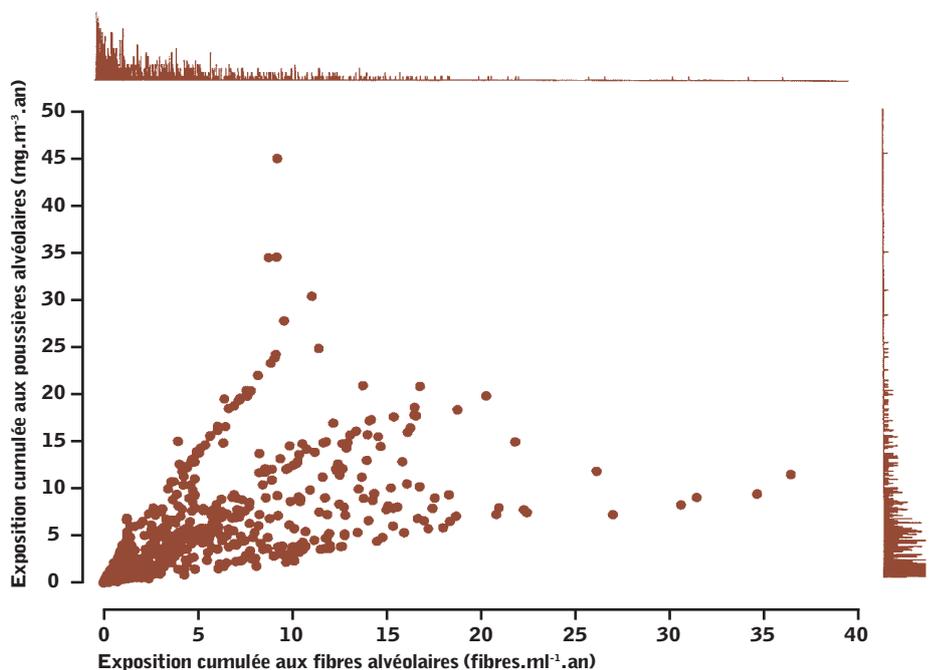


TABLEAU II

CARACTÉRISTIQUES DU GROUPE ÉTUDIÉ SELON LE SEXE ET LE PAYS

DISTRIBUTION OF PERSONAL CHARACTERISTICS OF STUDY GROUP BY SEX AND COUNTRY

Sexe	Pays	Effectif	Caractéristiques Valeur moyenne (écart-type)			Consommateurs de tabac Effectif (% par rapport à l'ensemble de la population)		
			Age (année)	Taille (m)	Poids (kg)	Non-fumeurs	Fumeurs	Ex-fumeurs
Hommes	France	309	40,5 (10,8)	1,73 (0,07)	75,2 (12,4)	103 (33%)	128 (41%)	78 (25%)
	Allemagne	49	41,2 (10,2)	1,77 (0,07)	83,6 (16,0)	13 (27%)	27 (55%)	9 (18%)
	Royaume Uni	334	43,5 (11,8)	1,75 (0,06)	80,8 (12,1)	129 (39%)	106 (32%)	99 (30%)
	Tous	692	42,0 (11,3)	1,74 (0,07)	78,4 (12,9)	245 (35%)	261 (38%)	186 (27%)
Femmes	France	42	41,8 (10,0)	1,61 (0,05)	58,8 (9,3)	24 (57%)	13 (31%)	5 (12%)
	Allemagne	12	37,7 (9,1)	1,65 (0,06)	74,8 (18,0)	2 (17%)	6 (50%)	4 (33%)
	Royaume Uni	28	36,6 (11,3)	1,63 (0,04)	63,7 (15,6)	21 (75%)	5 (18%)	2 (7%)
	Tous	82	39,4 (10,5)	1,62 (0,05)	62,8 (14,1)	47 (57%)	24 (29%)	11 (13%)

TABLEAU III

**EXPOSITION MOYENNE AUX FIBRES ALVÉOLAIRES ET NON ALVÉOLAIRES (F.ML⁻¹.AN),
AUX POUSSIÈRES ALVÉOLAIRES ET TOTALES (MG.M⁻³. AN) ET NOMBRE MOYEN D'ANNÉES PASSÉES EN PRODUCTION PAR PÉRIODE**

MEAN EXPOSURE TO RESPIRABLE, AND NON-RESPIRABLE FIBRES (F.ML⁻¹.Y) AND MEAN YEARS IN PRODUCTION JOBS,
WITHIN PERIODS (SUBJECTS WITH NON-ZERO EXPOSURE IN EACH PERIOD AND THUS CONTRIBUTING TO THE MEAN ARE SHOWN)

Période	Nombre de sujets exposés aux fibres	Exposition moyenne aux fibres alvéolaires	Exposition moyenne aux fibres non alvéolaires	Nombre de sujets exposés aux poussières	Poussières alvéolaires	Poussières totales	Effectif de production	Nombre moyen d'années passées en production
Avant 1971	59	0,88	0,12	91	1,93	4,98	28	2,88
1971-76	190	1,22	0,17	188	1,44	4,43	95	2,38
1977-81	359	1,92	0,29	346	2,02	6,12	186	3,74
1981-86	476	2,05	0,31	457	2,16	6,52	251	3,80
1987-91	630	1,66	0,24	606	1,75	5,29	327	3,98
1992-96	746	1,06	0,15	718	0,96	3,13	400	3,91

Les effectifs des sujets exposés sont précisés pour chaque période.

de notation du BIT. Lorsqu'on se limite aux radiographies de qualité 1 et 2, les prévalences observées pour les clichés de 1996 et de 1987 sont comparables.

La densité médiane la plus élevée étant de 0/1 chez les rares femmes du groupe (14 radiographies sur 74), les analyses statistiques rapportées ici sont limitées aux hommes.

Chez les hommes, la prévalence des petites opacités est plus élevée chez les fumeurs et elle augmente avec l'âge (tableau IV). Pour chaque niveau de densité, les opacités sont pour l'essentiel de forme irrégulière (chacun des trois lecteurs a classé plus de 85 % des clichés comme présentant des opacités irrégulières). Huit clichés seulement, trois de densité 0/1 et cinq de densité 1/0, concernant tous des fumeurs, font apparaître des opacités arrondies. De grosses opacités sont observées par tous les lecteurs sur un des clichés, sur un fond de petites opacités de catégorie 1/1. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour les deux aspects constatés, petites opacités 1/0+ et petites opacités 0/1+.

Les petites opacités de catégorie 1/0+ sont associées de manière significative au tabagisme, avec un odds ratio (OR) de 5,7 (IC 95 % : 2,1-15,6) pour les fumeurs comparés aux non-fumeurs et de 2,5 (IC 95 % : 0,9-6,7) pour les ex-fumeurs comparés aux non-fumeurs. On constate un doublement des opacités de densité 1/0+ tous les dix ans environ (OR 2,2 ; IC 95 % : 1,6-3,1). Le tableau V montre les odds ratios correspondant à l'association entre les petites opacités et les indices d'exposition cumulée aux fibres et aux poussières, après ajustement sur l'âge et les habitudes

tabagiques. Une certaine corrélation apparaît entre les trois variables du modèle liées au temps (âge, tabagisme et exposition cumulée aux fibres) mais les coefficients de corrélation sont relativement faibles (compris entre 0,278 et 0,373). Aucun signe d'association entre les petites opacités de catégorie 1/0+ et le temps passé dans la production ou l'exposition aux fibres cumulée sur toute la durée de la vie n'apparaît. Pour l'exposition aux poussières, l'OR est élevé mais non significatif. L'association entre les opacités de catégorie 1/0+ et l'exposition, pour les différentes périodes considérées, est positive avec l'exposition antérieure à 1971, mais ne met en évidence aucune association avec des expositions postérieures.

La prévalence des petites opacités de la catégorie 0/1+ est plus élevée chez

les fumeurs (OR 2,4 ; IC 95 % : 1,6-3,5) et les ex-fumeurs (OR 1,7 ; IC 95 % : 1,1-2,7) que chez les non-fumeurs. On note une augmentation d'environ 20 % des opacités de profusion 0/1+ tous les dix ans chez les non-fumeurs (OR 1,2 ; IC 95 % : 1,0-1,5) et pratiquement un doublement tous les dix ans chez les fumeurs (OR 1,9 ; IC 95 % : 1,4-2,5). L'association entre les opacités 0/1+ et l'exposition aux fibres alvéolaires est à la limite de la signification statistique (tableau V). Une association statistiquement plus significative est mise en évidence avec le nombre total d'années passées dans la production. Pour les poussières alvéolaires, l'association diffère de manière significative selon le statut tabagique ; elle est plus forte et proche de la significativité statistique chez les fumeurs.

TABLEAU IV

**RÉPARTITION DE LA DENSITÉ MÉDIANE DES PETITES OPACITÉS CHEZ LES HOMMES
DANS LA PRÉSENTE ÉTUDE, EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU STATUT TABAGIQUE**

DISTRIBUTION OF MEDIAN PROFUSION OF SMALL OPACITIES FOR MEN IN THE CURRENT STUDY,
BY AGE AND SMOKING (% WITHIN EACH AGE AND SMOKING GROUP)

Statut tabagique	Densité	Classe d'âge					
		< 25	25-34	35-44	45-54	55 +	Tous
Non-fumeurs	0/0	10 (77)	48 (63)	36 (58)	29 (49)	16 (53)	139 (58)
	0/1	3 (23)	27 (36)	24 (39)	29 (49)	12 (40)	95 (40)
	1/0+	0 (0)	1 (1)	2 (3)	1 (2)	2 (7)	6 (3)
Fumeurs	0/0	16 (80)	33 (44)	33 (36)	13 (32)	3 (10)	98 (38)
	0/1	4 (20)	39 (52)	48 (52)	19 (46)	14 (47)	124 (48)
	1/0+	0 (0)	3 (4)	11 (12)	9 (22)	13 (43)	36 (14)
Ex-fumeurs	0/0	2 (67)	14 (61)	21 (39)	21 (35)	14 (33)	72 (39)
	0/1	1 (33)	9 (39)	32 (59)	33 (55)	19 (44)	94 (51)
	1/0+	0 (0)	0 (0)	1 (2)	6 (10)	10 (23)	17 (91)

Chaque cellule du tableau indique le nombre de sujets atteints et, entre parenthèses, le pourcentage rapporté au total de la colonne pour le statut tabagique considéré.

L'examen des associations selon la période considérée montre que les effets les plus importants de l'exposition concernent les années les plus éloignées dans le temps (avant 1971), puis, à un moindre degré, les années les plus récentes, tandis que les effets les plus faibles sont enregistrés pour la période intermédiaire (tableau VI). Ce schéma apparaît clairement, à la fois pour les années passées dans la production et pour l'exposition aux fibres alvéolaires. Les associations avec les expositions les plus récentes aux poussières alvéolaires sont par ailleurs les plus fortes (les résultats ne sont pas montrés ici).

Les analyses des quelques radiographies faisant apparaître des petites opacités arrondies mettent en évidence des associations statistiquement significatives entre les opacités arrondies 0/1+ et l'exposition cumulée aux poussières alvéolaires (valeurs estimées), et entre les opacités arrondies 1/0+ et l'exposition à la

fois aux fibres et aux poussières alvéolaires. Pour les deux niveaux de profusion, les associations sont les plus fortes pour les expositions les plus récentes aux fibres alvéolaires.

Radiologie : modifications pleurales

Des modifications pleurales sont observées par au moins deux lecteurs sur 78 des radiographies de l'étude actuelle (11 %), et notamment des plaques pleurales sur 40 clichés (5 %). Cinq clichés avec des modifications pleurales montrent simplement un comblement de l'angle costo-diaphragmatique. Chez les 355 sujets dont les professions n'évoquent pas d'exposition potentielle à l'amiante, les prévalences sont inférieures (modifications pleurales 9 %, plaques pleurales 3 %). Les plaques pleurales et les modifications pleurales sont toutes deux associées positivement à l'âge et les modifications pleurales sont

également associées à l'augmentation de l'indice de Quetelet (poids divisé par taille au carré).

De façon générale, chez les 355 sujets non exposés professionnellement à l'amiante, la prévalence des plaques pleurales (tableau VII) et des modifications pleurales augmente avec le délai depuis la première exposition aux FCR (temps de latence). La modélisation statistique, sans ajustement sur l'âge, fait apparaître une association fortement significative entre le temps de latence depuis la première exposition et à la fois les modifications pleurales et les plaques pleurales (tableau VIII). Pour les plaques pleurales, qui constituent l'indicateur le plus spécifique, la tendance n'est pas claire au sein des différentes classes d'âge ; on notera cependant que cette tendance s'appuie sur neuf cas seulement (tableau VII). Une modélisation plus poussée a confirmé qu'après ajustement sur l'âge, les habitudes tabagiques et, pour les modifications pleurales, sur l'indice de Quetelet, l'association est plus faible à la fois pour les plaques pleurales et pour les modifications pleurales et statistiquement significative pour les modifications pleurales uniquement (tableau VIII). Les résultats relatifs aux modifications pleurales se révèlent par ailleurs insensibles, à l'exclusion des cinq sujets présentant uniquement un comblement de l'angle costo-diaphragmatique.

Chez les sujets ayant probablement subi une exposition professionnelle à l'amiante, les résultats sont moins clairs en raison des effets de confusion entre le délai depuis la première exposition à l'amiante (exposition dans les usines FCR uniquement ou ailleurs), le délai depuis la première exposition aux FCR, et l'âge. Le délai depuis la première exposition à l'amiante (dans les usines FCR ou ailleurs) est logiquement le plus approprié des deux indices pour l'amiante, mais sa précision pose problème, et il est assez fortement corrélé avec l'âge. Le délai depuis la première exposition à l'amiante dans l'industrie des FCR est plus précis, et il est plus particulièrement associé à l'exposition passée des sujets impliqués dans la production d'amiante dans certaines usines, sans tenir compte d'autres expositions à l'amiante ; il est par ailleurs fortement corrélé avec le temps de latence vis-à-vis de l'exposition aux FCR.

Lorsque, à l'instar de Cowie et al. (1999), l'ajustement est réalisé sur le temps de latence pour la première exposition à l'amiante dans l'industrie des FCR, un effet

TABLEAU V

RÉSULTATS DE L'ANALYSE EN RÉGRESSION LOGISTIQUE DES PETITES OPACITÉS 1/0+ ET 0/1+

RESULTS FROM LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS OF PROFUSION OF SMALL OPACITIES 1/0+ AND 0/1+

	Opacités 1/0+		Opacités 0/1+	
	Odds ratio	IC 95%	Odds ratio	IC 95%
Fibres alvéolaires (f.ml ⁻¹ .an)	1,02	0,76 - 1,37	1,18	0,98 - 1,43
Poussière alvéolaire (mg.m ⁻³ .an)	1,20	0,94 - 1,54		
Non-fumeurs			0,86	0,62 - 1,20
Fumeurs			1,45	0,99 - 2,12
Ex-fumeurs			1,22	0,89 - 1,67
Années passées en production	1,01	0,85 - 1,20	1,14	1,02 - 1,27

Les résultats figurent sous forme d'odds ratios pour une différence moyenne de 5 unités d'exposition, avec l'intervalle de confiance (IC) à 95 % associé, après ajustement selon l'âge, le statut tabagique et la consommation tabagique cumulée. Les variables d'exposition ont été ajustées selon des modèles séparés. Lorsque les effets diffèrent de manière significative en fonction du statut tabagique, ils sont indiqués séparément.

TABLEAU VI

RÉSULTATS DE L'ANALYSE EN RÉGRESSION LOGISTIQUE DES PETITES OPACITÉS 0/1+ CHEZ LES HOMMES EXPOSÉS AUX FIBRES ALVÉOLAIRES

RESULTS FROM REGRESSION ANALYSIS OF CLASSIFICATION 0/1+ SMALL OPACITIES FOR MEN

	Fibres alvéolaires (f.ml ⁻¹ .an)	Années passées en production
Jusqu'à 1971 (pour 1 unité)	1,54 (0,81 - 2,96)	1,31 (0,9 - 1,90)
1972-76 (pour 1 unité)	1,06 (0,83 - 1,34)	1,16 (0,95 - 1,41)
1977-81 (pour 1 unité)	1,03 (0,9 - 1,17)	1,05 (0,9 - 1,16)
1982-86 (pour 1 unité)	1,06 (0,9 - 1,18)	1,05 (0,97 - 1,14)
1987-91 (pour 1 unité)	1,13 (1,00 - 1,29)	1,09 (1,01 - 1,17)
1992-96 (pour 1 unité)	1,28 (1,05 - 1,55)	1,11 (1,03 - 1,20)

Chaque cellule contient l'odds ratio estimé et l'IC 95 % associé. L'odds ratio est calculé à l'aide d'un modèle faisant intervenir l'âge, le statut tabagique et la consommation de tabac cumulée.

TABLEAU VII

PRÉVALENCE DES PLAQUES PLEURALES PAR CLASSE D'ÂGE ET DÉLAI DEPUIS LA PREMIÈRE EXPOSITION AUX FCR POUR DES SUJETS NON EXPOSÉS À L'AMIANTE

PREVALENCE OF PLEURAL PLAQUES (NUMBER WITH PLAQUES/TOTAL NUMBER IN CELL (% WITH PLAQUES) SUBJECTS NOT EXPOSED TO ASBESTOS

Délai depuis la première exposition aux FCR (en années)	Classe d'âge			
	<45	45-54	≥ 55	Toutes classes confondues
0	0/38 (0)	0/16 (0)	0/2 (0)	0/56 (0)
<10	0/122 (0)	1/12 (8)	0/6 (0)	1/140 (1)
10-19	0/82 (0)	3/25 (12)	3/16 (19)	6/123 (5)
≥ 20	0/15 (0)	1/12 (8)	1/9 (11)	2/36 (6)
Total	0/257 (0)	5/65 (8)	4/33 (12)	9/355 (3)

Chaque cellule contient le nombre de sujets présentant des plaques rapporté au nombre total de sujets exposés et, entre parenthèses, le % de sujets présentant des plaques.

TABLEAU VIII

RÉSULTATS DE L'ANALYSE EN RÉGRESSION LOGISTIQUE DES PLAQUES PLEURALES ET DES MODIFICATIONS PLEURALES POUR LES SUJETS NON EXPOSÉS À L'AMIANTE

RESULTS FROM LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS OF PLEURAL PLAQUES AND PLEURAL CHANGES FOR SUBJECTS NOT EXPOSED TO ASBESTOS

	Modèle incluant l'âge Odds ratio (95 % CI)	Modèle excluant l'âge Odds ratio (95 % CI)
Plaques pleurales	2,03 (0,78 - 5,25)	4,01 (1,54 - 10,44)
Modifications pleurales	2,22 (1,17 - 4,24)	3,88 (2,06 - 7,32)

Chaque cellule contient l'odds ratio estimé et l'IC 95 % associé. Les odds ratios sont exprimés pour chaque période de 10 ans supplémentaire depuis la première exposition aux FCR.

important de l'amiante est mis en évidence mais il n'apparaît pas vraiment d'association entre le temps de latence pour les FCR et les plaques pleurales ou les modifications pleurales. Lorsque, au contraire, l'ajustement est effectué sur le temps de latence pour la première exposition à l'amiante dans l'industrie des FCR ou ailleurs, l'effet de l'amiante se révèle faible mais il apparaît une association statistiquement significative entre le délai écoulé depuis la première exposition aux FCR et la présence de plaques pleurales et de modifications, que l'âge ait été inclus ou non dans le modèle.

Fonction pulmonaire

Spirométrie

769 des 774 sujets ont fourni trois expirations forcées techniquement satisfaisantes ; pour 92 % et 94 % d'entre eux, respectivement, les deux valeurs les plus élevées du VEMS et de la CVF ne diffèrent que de 5 % ou de 100 ml. Comme on s'y attendait, les valeurs sont plus basses chez les femmes, les sujets âgés et les fumeurs, et elles augmentent avec la

taille (*tableau IX* : résultats chez les hommes). On observe une interaction significative entre l'âge et le pays et entre la taille et le pays, avec un taux de décroissance moins rapide avec l'âge et un accroissement avec la taille plus important dans les usines françaises.

Facteur de transfert

Sur les 771 doubles tests réalisés, seuls 43 (6 %) diffèrent de plus de 10 % de la valeur maximale. Il en ressort que le TLCO est inférieur chez les femmes, chez les travailleurs âgés et chez les fumeurs.

Fonction pulmonaire et exposition

Pour toutes les variables d'exposition, le VEMS chez les hommes fumeurs est inversement lié à l'exposition, la plus forte association étant observée pour les fibres alvéolaires (*tableau X*). Un schéma similaire apparaît pour la CVF, bien que les effets soient à la limite de la signification statistique pour les variables d'exposition autres que les fibres alvéolaires. En moyenne, l'effet estimé chez les hommes

fumeurs est faible, avec une perte d'environ 100 ml de VEMS ou de CVF pour une exposition moyenne aux FCR de 5 fibres.ml-1.an. Comme pour les radiographies, ces associations ont été examinées sur différentes périodes : pour l'ensemble des périodes étudiées, le VEMS et la CVF sont inversement liés à l'exposition aux fibres alvéolaires.

Les résultats concernant les femmes s'appuient sur 82 sujets seulement. Le VEMS (et à un moindre degré la CVF) est à nouveau associé à l'exposition cumulée aux fibres alvéolaires, mais plus fortement encore aux poussières alvéolaires et poussières totales (*tableau X*). Il semble que ces associations soient plus fortes pour les quelques femmes fumeuses et anciennes fumeuses, en particulier en ce qui concerne les poussières alvéolaires. Cela ne peut être affirmé du fait du petit nombre de sujets.

Chez les hommes comme chez les femmes, il n'est pas observé d'effet global de l'exposition sur le TLCO. Il semble cependant que, chez les femmes, il existe une association inverse entre diverses expositions et le volume alvéolaire (VA). Ces associations, bien que basées sur un effectif réduit, concordent avec les résultats de VEMS dans ce groupe.

Symptômes respiratoires

Globalement, la prévalence des symptômes respiratoires (bronchite chronique, dyspnée, affections pulmonaires récurrentes et douleur thoracique de type pleurétique, la définition de ces symptômes étant donnée en annexe) est faible (*tableau XI*). La prévalence de la toux habituelle modérée et/ou des expectorations habituelles n'est pas élevée non plus. La prévalence de la bronchite chronique et de la dyspnée augmente avec l'âge et elle est plus élevée chez les fumeurs. À noter que la prévalence des différents symptômes varie selon les pays (*tableau XI*).

Seuls 25 sujets font état de symptômes de bronchite chronique ; ceux-ci ne sont pas associés de manière significative aux diverses variables d'exposition. Toutefois, les odds ratios de ces symptômes augmentent avec l'exposition récente (1986-1996) aux fibres alvéolaires (*tableau XII*). Pour la toux et/ou l'expectoration habituelles, signalées plus souvent, l'association avec l'exposition récente est à la limite de la signification statistique (*tableau XII*).

TABLEAU IX

**SPIROMÉTRIE CHEZ LES HOMMES EN ASSOCIATION AVEC L'ÂGE,
LE TABAGISME, LA CONSTITUTION PHYSIQUE ET LE PAYS**

SPIROMETRY (MEN) (ASSOCIATION WITH AGE, SMOKING, PHYSIQUE, AND COUNTRY)

	VEMS (litres)	CVF (litres)
Valeur de référence ¹	3,79 (82,1)	4,90 (92,0)
Âge (années)	-0,029 (-8,7)	-0,025 (-6,5)
Taille (cm)	0,037 (7,6)	0,058 (10,4)
Poids (kg)	-0,003 (-1,5)	-0,005 (-2,4)
Fumeurs vs non-fumeurs*	-0,158 (-3,2)	-0,096 (-1,7)
Ex-fumeurs vs non-fumeurs*	-0,010 (-0,2)	0,003 (0,0)
Prise en compte âge des fumeurs	-0,003 (-0,7)	0,002 (0,3)
Prise en compte âge des ex-fumeurs	-0,010 (2,1)	-0,005 (-0,9)
Paquets-années** (fumeurs) (x 10 ³)	-0,018 (-2,8)	-0,009 (-1,3)
Paquets-années** (ex-fumeurs) (x 10 ³)	-0,017 (-2,4)	-0,016 (-2,0)
France vs UK	0,002 (-0,0)	0,271 (-4,7)
Allemagne vs UK	-0,034 (-0,3)	-0,405 (-3,1)
Prise en compte de l'âge (France)	0,012 (3,2)	-0,010 (2,4)
Prise en compte de l'âge (Allemagne)	0,006 (0,8)	0,001 (-0,1)
Prise en compte de la taille (France)	0,020 (3,1)	0,020 (2,7)
Prise en compte de la taille (Allemagne)	0,004 (0,3)	0,001 (0,1)

Chaque cellule indique le coefficient de corrélation et, entre parenthèses, la valeur t.

¹ La valeur de référence concerne un non-fumeur de 40 ans, mesurant 170 cm, pesant 75 kg, originaire du Royaume-Uni.

* Concerne les fumeurs dont la consommation tabagique cumulée est de 4 000 (paquets-année).

** Paquet-année = nombre total de paquets de 20 cigarettes fumés.

TABLEAU X

ASSOCIATION ENTRE VEMS ET CVF ET LES INDICES D'EXPOSITION CUMULÉE

FEV1 (L), FVC (L), ASSOCIATION WITH CUMULATIVE EXPOSURE INDICES

Exposition	Hommes			Femmes
	Non-fumeurs	Fumeurs	Ex-fumeurs	Toutes
VEMS (litres) :				
Fibres alvéolaires (fibres.ml ⁻¹ .an)	0,036 (0,8)	-0,118 (-3,1)	-0,011 (-0,2)	-0,074 (-2,6)
Fibres non alvéolaires (f.ml ⁻¹ .an)	0,123 (0,4)	-0,523 (-2,2)	-0,139 (-0,5)	-0,455 (-2,50)
Poussière alvéolaire (mg.m ⁻³ .an)	0,022 (0,5)	-0,088 (-2,2)	-0,005 (-0,1)	-0,137 (-2,5)
Poussière totale (mg.m ⁻³ .an)	-0,001 (-0,1)	-0,027 (-2,0)	-0,001 (-0,1)	-0,043 (-2,9)
Temps passé en production (années)	0,024 (0,1)	-0,057 (-2,4)	-0,014 (-0,6)	-0,069 (-1,9)
CVF (litres) :				
Fibres alvéolaires (fibres.ml ⁻¹ .an)	0,039 (0,8)	-0,121 (-2,8)	-0,021 (0,4)	-0,057 (-1,6)
Fibres non alvéolaires (f.ml ⁻¹ .an)	0,177 (0,5)	-0,513 (-1,9)	-0,098 (-0,3)	-0,365 (-1,6)
Poussière alvéolaire (mg.m ⁻³ .an)	0,021 (0,4)	-0,074 (-1,6)	-0,010 (-0,2)	-0,140 (-2,0)
Poussière totale (mg.m ⁻³ .an)	0,001 (0,1)	-0,026 (-1,7)	0,002 (0,1)	-0,036 (-2,0)
Temps passé en production (années)	-0,002 (-0,1)	-0,052 (-1,9)	0,002 (0,1)	-0,074 (-1,7)

Chaque indice a été ajusté selon un modèle de régression distinct, faisant également intervenir les variables du tableau IX. Le tableau indique les coefficients pour 5 unités d'exposition et entre parenthèses, la valeur t. Une valeur de t ≥ |2,0| indique une signification statistique de 5 %.

La dyspnée est associée à l'exposition récente, pour laquelle les OR sont élevés (proches de 2), sans être toutefois statistiquement significatifs. Les affections pulmonaires récurrentes sont associées de manière significative à l'exposition cumulée aux fibres alvéolaires ; elles sont également associées à l'exposition récente,

mais pas de manière significative. Les douleurs thoraciques autodéclarées, de type pleurétique, sont associées à l'exposition cumulée aux fibres et, à un moindre degré, aux poussières, avec un OR de 1,43 pour une exposition à 5 fibres alvéolaires.ml⁻¹.an (tableau XII). Neuf (69 %) des treize sujets faisant état de

douleurs thoraciques font partie des sujets potentiellement exposés à l'amiante, tandis que 402 sujets potentiellement exposés sur 761 (53 %) ne rapportent aucune douleur ; la différence n'est pas statistiquement significative.

Discussion

Bien que des expérimentations animales récentes laissent penser que les FCR peuvent avoir, à long terme, un pouvoir fibrogène et cancérogène [15, 16, 17, 18], les premières études épidémiologiques portant sur les travailleurs européens et nord-américains de l'industrie des FCR sont au mieux équivoques quant au rôle des FCR dans la genèse de la fibrose pulmonaire. Les études récentes de morbidité et de mortalité effectuées en Europe et aux Etats-Unis visent à fournir des éléments plus solidement étayés et des résultats coordonnés, permettant de dire si les FCR en suspension dans l'air, aux niveaux d'exposition actuels et passés, constituent une menace réelle pour la santé respiratoire des travailleurs.

L'étude présentée ici a eu lieu presque dix ans après la première enquête européenne portant sur les travailleurs des FCR. Ces travailleurs ont donc été exposés dix ans de plus aux FCR, ce qui augmente la puissance de l'étude et sa capacité à détecter des effets éventuels. L'évaluation des concentrations actuelles en fibres et en poussières dans l'air et de leur évolution depuis la dernière enquête, fournissant des informations à deux moments différents, accroît la fiabilité de l'évaluation de l'exposition. Par ailleurs, l'exploration fonctionnelle respiratoire a été étendue depuis l'enquête précédente et inclut la mesure du facteur de transfert. Enfin, l'histoire professionnelle complète, les symptômes respiratoires et les habitudes tabagiques ont été recueillis par des enquêteurs entraînés.

Les mesures effectuées dans le cadre de la présente étude [11] ont permis une estimation fiable des expositions récentes. Les estimations de l'exposition antérieure à 1987 sont beaucoup moins fiables. Une étude préliminaire a montré qu'il n'était pas possible d'évaluer de manière fiable les concentrations en fibres et en poussières pour les différents métiers et les différentes usines avant 1987 ; de ce fait, les principales analyses de la présente étude ont utilisé des indices d'exposition cumulée calculés en admettant que les concen-

TABLEAU XI

**PRÉVALENCE EN NOMBRE ET POURCENTAGE DES SYMPTÔMES PAR SEXE,
CLASSE D'ÂGE, PAYS ET STATUT TABAGIQUE**

PREVALENCE (N (%)) OF SYMPTOMS BY SEX, AGE GROUP, COUNTRY, AND SMOKING

	Bronchite chronique	Toux et/ou expectoration habituelles	Dyspnée	Affection pulmonaire récurrente	Douleur thoracique type pleurétique	Total dans le groupe
Sexe						
Hommes	23 (3,3)	168 (24)	22 (3,2)	22 (3,2)	12 (1,7)	692
Femmes	2 (2,4)	16 (20)	7 (8,5)	6 (7,3)	1 (1,2)	82
Âge						
< 35	6 (2,4)	48 (19)	2 (0,9)	9 (3,6)	1 (0,4)	247
35-44	5 (2,2)	63 (27)	11 (4,7)	10 (4,3)	7 (3,0)	232
45-54	8 (4,3)	41 (22)	5 (2,7)	5 (2,7)	4 (2,2)	195
55+	6 (5,5)	32 (29)	11 (10,0)	4 (3,6)	1 (0,9)	110
Pays						
Angleterre	6 (1,7)	68 (19)	7 (1,9)	16 (4,4)	4 (1,1)	362
France	18 (5,1)	93 (27)	18 (5,1)	6 (1,7)	7 (2,0)	351
Allemagne	1 (1,6)	23 (38)	4 (6,5)	6 (9,8)	2 (3,3)	61
Statut tabagique						
Fumeurs	6 (2,1)	48 (16)	7 (2,4)	8 (2,7)	5 (1,7)	292
Non fumeurs	12 (4,3)	103 (37)	12 (4,3)	12 (4,3)	6 (2,1)	282
Ex-fumeurs	6 (3,1)	31 (16)	10 (5,1)	8 (4,1)	2 (1,0)	196

TABLEAU XII

**RÉSULTATS DE L'ANALYSE EN RÉGRESSION LOGISTIQUE DES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES
EN FONCTION DE L'EXPOSITION CUMULÉE AUX FIBRES ALVÉOLAIRES**

RESULTS FROM LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS OF RESPIRATORY SYMPTOMS RELATIVE TO EXPOSURE TO CUMULATIVE RESPIRABLE FIBRES

Symptômes	Exposition cumulée OR (95 % CI)	Exposition récente (1987-1996) OR (95 % CI)
Bronchite chronique	1,28 (0,94 - 1,74)	1,62 (0,74 - 3,56)
Toux et/ou expectoration habituelles	1,10 (0,92 - 1,31)	1,50 (0,99 - 2,25)
Dyspnée	1,18 (0,88 - 1,56)	1,82 (0,92 - 3,62)
Affection pulmonaire récurrente	1,48 (1,11 - 1,96)	1,42 (0,57 - 3,58)
Douleur thoracique type pleurétique	1,43 (0,99 - 2,07)	1,93 (0,72 - 5,20)

Chaque cellule contient l'odds ratio (OR) pour une exposition à 5 fibres.ml⁻¹.an ainsi que l'IC 95 % associé.

trations en 1987 étaient applicables aux années antérieures, bien qu'on admette qu'elles aient été supérieures.

Les effets de cette sous-estimation sur certaines associations ont fait l'objet d'une analyse supplémentaire. D'autres indices d'exposition, conçus pour donner plus de poids aux expositions antérieures, ont été élaborés (on a supposé par exemple que les expositions antérieures à 1971 étaient trois fois plus élevées qu'en 1987 et que, entre 1972 et 1986, elles étaient deux fois plus élevées) et l'on a refait quelques-unes des analyses principales avec ces nouveaux indices. La pondération ainsi

effectuée compense l'un des facteurs suivants, voire les deux : sous-estimation possible des expositions aux périodes initiales d'une part, plus grande pertinence biologique (par unité d'exposition) de celles-ci d'autre part, ce qui constitue une manière d'exprimer la latence. La signification statistique des résultats obtenus dans ces analyses complémentaires a été peu modifiée par rapport à l'utilisation de l'indice d'exposition principal. De ce fait, les résultats ne sont pas présentés en détail ici. Cela confirme toutefois que le fait d'utiliser un indice d'exposition cumulée relativement simple n'a pas sérieusement dégradé la puissance de l'étude et sa

capacité à mettre en évidence les relations entre la santé et l'exposition à long terme aux FCR. Naturellement, les effets suggérés par les analyses complémentaires sont inférieurs, par unité d'exposition, à ce que les analyses principales, rapportées ici, ont indiqué.

Il faut aussi prendre en compte le fait que, parmi les travailleurs en poste en 1987 et ayant quitté l'industrie après cette date, peu ont été revus. En effet, ce sont les travailleurs en moins bonne santé qui sont susceptibles de quitter préférentiellement une industrie - ou d'y rester, mais en changeant pour des emplois moins exposés -, si leur santé n'est pas bonne, surtout s'ils estiment que leur travail en est la cause. Cela conduit donc à une sous-estimation de la pathologie dans l'industrie considérée. Or, la présente étude s'est concentrée principalement sur les relations dose-effet, qui ne devraient guère être affectées par une autosélection dépendant de l'état de santé, même lorsque les prévalences sont clairement affectées [19]. En outre, dans l'industrie des FCR actuelle, les problèmes respiratoires manifestes sont peu nombreux et du même ordre que ceux de 1987 [1]. Par exemple, des petites opacités 0/1 ou 1/0 ne sont pas indicatives d'altérations de la santé qu'un ouvrier pourrait identifier et attribuer au travail. Il est plus que probable, alors, que la démission pour raisons de santé, la non-participation à l'étude ou le changement d'emploi au sein de l'industrie, également pour des raisons de santé, ont été peu importants et n'ont pas créé de distorsion notable dans les relations dose-effet.

L'analyse statistique a permis une exploration systématique des données cliniques et des données d'exposition à différentes périodes et pour différents sous-groupes, en tenant compte des mécanismes possibles de développement des affections pulmonaires. Si l'exposition aux fibres céramiques contribue effectivement à la fibrose chez les travailleurs exposés, les modifications radiologiques, tout comme les modifications de la fonction pulmonaire ou encore certains symptômes respiratoires, devraient se développer lentement et n'apparaître qu'après plusieurs années d'exposition, 10 ans ou plus. Concrètement, certains résultats montrent ou suggèrent des associations entre l'exposition professionnelle et les indices de santé respiratoire ; d'autres, cependant, ne font apparaître aucune association, rendant les résultats difficiles à interpréter de manière cohérente.

Modifications pleurales - plaques pleurales

Les résultats relatifs aux modifications pleurales ne sont pas nets et sont limités à la fois par l'exposition simultanée des sujets à l'amiante et par la relative jeunesse de l'industrie des FCR en Europe. Chez les 355 sujets non exposés professionnellement à l'amiante, le temps de latence pour l'exposition aux FCR est relativement bref (délai moyen depuis la première exposition : 9,6 ans), et neuf sujets seulement présentent des plaques pleurales. Néanmoins, tant les modifications pleurales que les plaques pleurales laissent percevoir l'existence d'une relation avec le temps de latence. Chez les sujets ayant probablement été exposés professionnellement à l'amiante, il est difficile de séparer les effets de l'exposition à l'amiante de ceux de l'exposition aux FCR. Les résultats, bien que dépendant de l'indice employé pour décrire le délai depuis la première exposition à l'amiante, sont cohérents avec l'existence d'un effet de latence. Aucune association n'est mise en évidence avec la durée ou avec l'intensité de l'exposition aux FCR.

Des études menées parallèlement aux Etats-Unis sur les travailleurs exposés aux FCR offrent un intérêt statistique plus grand et permettent de détecter plus clairement les effets. Les temps de latence à l'exposition aux FCR y sont en effet plus importants et seule une petite proportion des sujets étudiés a été également exposée à l'amiante. Les résultats américains montrent l'existence d'une association entre la présence de plaques pleurales et certains indices d'exposition aux FCR, à la fois en l'absence d'ajustement sur l'âge [4] et après ajustement sur l'âge et sur l'exposition à l'amiante [20]. Les résultats de l'étude européenne sont moins nets que les résultats américains, mais globalement cohérents avec ceux-ci.

Petites opacités

On sait qu'il existe des différences de classement des radiographies par les lecteurs expérimentés, même s'ils suivent un protocole normalisé, basé sur la classification BIT (1980), et s'ils utilisent les clichés types du BIT, comme c'est le cas ici. En outre, dans les études en population générale, tandis que la plupart des personnes sont classées 0/0, une proportion significative (le nombre varie d'une étude à l'autre) peut être classée 0/1 ou plus [21, Impivaara]. La prévalence des petites opacités observées ici sur les clichés récents est

néanmoins exceptionnellement élevée, à la fois pour les travailleurs exposés et pour les travailleurs non exposés, la moitié des clichés étudiés ayant été classés 0/1 ou plus (classification médiane, trois lecteurs).

L'objectif de la présente étude est de rechercher d'éventuelles relations dose-effet entre divers indices de santé respiratoire et l'exposition antérieure aux FCR, en tenant compte des facteurs de confusion. L'estimation des prévalences, bien qu'intéressante, ne constitue pas l'essentiel de l'étude. Il faut cependant être sûr que la prévalence élevée rapportée ici ne contredit pas les résultats dose-effet. Trois points principaux sont à considérer.

■ Tout d'abord, la lecture actuelle des clichés fait bien apparaître des associations attendues, tout particulièrement avec l'âge et le tabagisme. Dans la population générale, les radiographies de la catégorie 0/1 sont plus fréquentes chez les personnes âgées et chez les fumeurs [22, Weiss], indiquant que, dans de nombreux cas, les opacités représentent une véritable modification anatomique (cependant, comme dit précédemment, le sujet n'en a conscience que par la radiographie et sa classification). Dans notre étude, la prévalence des petites opacités de catégorie 0/1 et 1/0 augmente également avec l'âge et elle est plus élevée chez les fumeurs et ex-fumeurs que chez les non-fumeurs, ce qui laisse à penser que les classifications (bien que probablement trop fortes) montrent quelque chose de réel.

■ Deuxièmement, la conception même de l'étude permet de vérifier la façon dont les lecteurs ont classé les clichés. Cent soixante-quatre radiographies de sujets non exposés aux poussières ou aux fibres, précédemment lues par un autre groupe, ont en effet été incluses de manière aléatoire dans les clichés à analyser, à des fins de comparaison. Les trois lecteurs de ce groupe ont noté une plus forte prévalence des petites opacités par rapport au groupe précédent. Plus important peut-être, des comparaisons sans ajustement sur l'âge ou le tabagisme font apparaître une prévalence semblable des petites opacités pour les clichés de 1996 des travailleurs des FCR et des travailleurs non exposés, suggérant que l'exposition aux FCR n'est pas une cause majeure des opacités observées sur les clichés récents des travailleurs exposés.

■ Enfin, troisième point, la prévalence des petites opacités mises en évidence sur les clichés de 1987 (concernant les travailleurs des FCR) est notablement

inférieure à celle des clichés de 1996 (qui concernent soit des travailleurs des FCR, soit des travailleurs non exposés aux poussières). Nous ne savons pas pourquoi cette différence est si importante, mais nous pensons qu'il s'agit peut-être, pour l'essentiel, d'un artefact de lecture lié à l'aspect et à la qualité du cliché plutôt qu'à une réelle augmentation de la fréquence des petites opacités. Les clichés de 1987 étaient plus petits, tandis que ceux de 1996 et ceux des travailleurs non exposés aux poussières ne différaient pas vraiment les uns des autres. En outre, les clichés de 1987 ont été réalisés avec un équipement différent de celui utilisé pour les deux autres séries, et à une tension inférieure.

Il semble alors que la prévalence élevée des petites opacités observées sur les clichés récents des travailleurs des FCR ne constitue pas en soi une preuve de l'implication de l'exposition aux FCR. La preuve principale, cependant, devrait venir – et est venue – des analyses en régression logistique des petites opacités, effectuées vis-à-vis de divers indices d'exposition aux FCR. Elles ont fait apparaître quelques associations statistiquement significatives, mais la relation temporelle observée n'est toutefois pas plausible biologiquement. De manière générale, on observe une relation entre les petites opacités et l'exposition dans les périodes les plus anciennes et entre les petites opacités et l'exposition récente, mais pas entre les petites opacités et l'exposition dans les périodes intermédiaires. Diverses raisons, la plupart internes à notre étude, portent à douter fortement que cela soit véritablement l'effet des fibres. Nous notons que l'étude américaine n'a pas, non plus, mis en évidence de relations entre les opacités et l'exposition aux FCR [4, 20].

Dans les analyses temporelles réalisées dans le cadre de la présente étude, le coefficient de corrélation le plus élevé est obtenu pour l'exposition avant 1971, mais ce résultat est basé sur très peu de données : seuls 51 hommes ont été exposés jusqu'en 1971, la plupart occupant des emplois avec de faibles niveaux d'exposition. Les expositions moyennes estimées pour ces premières années (basées sur les données de 1987) sont donc également relativement faibles. En revanche, la plupart des sujets a subi une exposition potentielle aux FCR au cours des cinq années précédant l'étude clinique : les associations entre les signes radiologiques et les expositions très récentes ne s'appuient donc pas sur un petit

nombre d'individus seulement. Les associations mises en évidence avec l'exposition depuis 1992 sont cependant invraisemblables en tant qu'associations causales, le délai entre l'exposition et l'étude clinique étant trop bref, compte tenu des très faibles expositions récentes (concentrations actuelles en fibres alvéolaires comprises entre 0,03 et 1,25 fibres.ml⁻¹, concentrations actuelles en poussières alvéolaires comprises entre 0,08 et 0,42 mg.m⁻³). En outre, si les faibles expositions récentes avaient vraiment contribué au développement de petites opacités, les expositions antérieures auraient dû entraîner une prévalence supérieure des opacités de catégorie 1 ou bien encore les petites opacités auraient été plus nombreuses en 1987 que ce qui a été trouvé dans la réalité.

Aucune association entre les signes radiologiques et les expositions de la période intermédiaire, entre 1976 et 1991, n'apparaît vraiment ou n'est notablement suggérée, alors que de nombreux sujets de l'étude étaient exposés, encore qu'une certaine association entre la catégorie 0/1+ (mais pas 1/0+) et les années passées en production dans cette période soit décelable. On se serait attendu à trouver des associations nettes avec l'exposition au cours de ces années intermédiaires si l'exposition antérieure à 1971 avait eu un effet réel et notable. Il se peut, même si l'effet antérieur à 1971 est réel, qu'une association avec les expositions ne puisse être mise en évidence par la suite si les concentrations dans l'air se trouvent fortement réduites et si le mécanisme des dommages dépend non pas de l'exposition cumulée mais du dépassement d'un seuil d'exposition, ou dépend à la fois du dépassement d'un seuil d'exposition et de l'exposition cumulée. Rien ne laisse toutefois penser que l'une de ces conditions soit vérifiée ; leur occurrence conjointe semble par ailleurs invraisemblable.

Fonction pulmonaire et symptômes

Les résultats les plus nets concernent les VEMS et la CVF chez les hommes, pour qui des associations ont été mises en évidence à la suite d'une exposition cumulée, particulièrement aux fibres alvéolaires, mais chez les fumeurs uniquement. Contrairement aux résultats radiologiques, les effets de l'exposition sur la fonction pulmonaire apparaissent pour toutes les périodes étudiées. Chez les

femmes, une association plus forte avec les poussières apparaît également chez les fumeuses et les anciennes fumeuses.

Les mécanismes expliquant ces effets sont cohérents avec une réponse non spécifique aux poussières alvéolaires pour les fumeurs, néanmoins ils sont surprenants, compte tenu des concentrations relativement faibles en poussières alvéolaires (0,08 à 0,42 mg.m⁻³) observées. Une fibrose modérée pourrait conduire à des relations fonctionnelles semblables à celles observées ici. Mais les résultats radiologiques ne font apparaître aucun signe évident de fibrose liée à l'exposition chez les travailleurs des FCR. Notre étude n'explique pas non plus pourquoi l'association entre fonction pulmonaire et exposition est limitée aux seuls fumeurs et peut-être, au vu des résultats américains et européens antérieurs, aux ex-fumeurs. Le tabac pourrait rendre le tissu pulmonaire plus vulnérable à d'autres substances inhalées. S'il en était ainsi, nous pourrions nous attendre à un coefficient plus élevé, par unité d'exposition aux poussières, chez les gros fumeurs. Des analyses de portée limitée confortent globalement cette hypothèse. Globalement, cependant, la cohérence de l'association sur les différentes périodes d'exposition prises en compte dans la présente étude, et la cohérence avec les études européennes et américaines antérieures, suggèrent l'existence d'un effet véritable, quoique, en moyenne, modéré, de l'exposition sur la fonction pulmonaire chez les fumeurs.

Une association entre exposition récente et bronchite chronique ou entre exposition récente et toux et/ou expectorations habituelles a été mise en évidence. Elle pourrait être due à un effet irritant des fibres FCR. Il pourrait s'agir aussi d'un biais de déclaration, les travailleurs occupant actuellement des postes où l'atmosphère est empoussiérée tendant à signaler plus de symptômes que leurs collègues. Une association entre les affections pulmonaires récurrentes et les expositions cumulées a également été observée, mais la prévalence dans le groupe étudié est faible. Une relation entre exposition cumulée et douleur thoracique de type pleurétique a été également suggérée. Le nombre de cas est faible. Ces symptômes pourraient être la conséquence de pleurésies ou de douleurs musculo-squelettiques de la paroi thoracique. Nous ne disposons d'aucune information qui permette de dire si l'activité physique exercée dans certains emplois a une inci-

dence sur ce type de douleur. En ce qui concerne la toux ou l'expectoration, la déclaration peut avoir été influencée par la connaissance de l'empoussièrément.

Pertinence de l'exposition aux FCR et nature de la réponse

Les concentrations sur lesquelles sont basées les variables d'exposition sont corrélées et le temps passé à travailler dans l'industrie a une incidence majeure sur toutes les expositions cumulées. Là où des associations entre les expositions dans l'industrie des FCR et la santé ont été identifiées, il n'a pas été possible de les attribuer de manière convaincante aux fibres plutôt qu'aux poussières, ou inversement. Cependant, il semble que les FCR alvéolaires soient concernées, du moins autant que les poussières alvéolaires ou totales, notamment en ce qui concerne la fonction pulmonaire chez les fumeurs hommes, pour qui, globalement, l'existence d'une relation avec l'exposition apparaît le plus nettement.

CONCLUSIONS

Aucune association n'a été mise en évidence entre les opacités de la catégorie 1/0+ et l'exposition. Une association faible est suggérée entre les petites opacités de la catégorie 0/1+ et l'exposition cumulée aux FCR alvéolaires, sans être clairement établie et sans que les relations dans le temps soient biologiquement plausibles. Après ajustement sur l'âge et sur l'exposition antérieure à l'amiante, les modifications pleurales font apparaître une relation avec le temps écoulé depuis la première exposition aux FCR. Chez les hommes, mais uniquement chez les fumeurs, le VEMS et la CVF sont inversement liés à l'exposition cumulée aux fibres alvéolaires, suggérant l'existence de troubles respiratoires restrictifs. La prévalence des affections pulmonaires chroniques autodéclarées augmente avec l'exposition cumulée. Bien que ces relations soient relativement peu marquées et, dans certains cas, ambiguës, nous pensons qu'il faut continuer à garder les concentrations en poussières et en fibres aussi faibles que possible et à encourager les personnes exposées à ne pas fumer.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été financée par l'Association Européenne des Industries des Fibres Céramiques. La lecture des radiographies a été effectuée par les professeurs Anthony Seaton, Kurt Hering et Patrick Brochard. Les auteurs remercient tout le personnel des usines — actuel et ancien — qui a participé aux études cliniques et tous qui, dans les usines comme dans l'équipe d'étude, ont contribué au bon déroulement des enquêtes. Nous avons par ailleurs bénéficié de précieux commentaires de la part de nombreux collègues de l'équipe de recherche, des établissements associés et d'autres encore. Nous les en remercions.

ANNEXE

DÉFINITION DES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES

Bronchite chronique — toux et expectoration persistant pendant trois mois consécutifs, pendant deux années au moins.

Toux ou expectoration habituelles — réponse positive à la question : "toussez-vous habituellement ?" ou bien "crachez-vous habituellement ?"

Dyspnée — réponse positive à la question : "êtes-vous obligé de marcher plus lentement que des personnes de votre âge parce que vous êtes essoufflé, lorsque vous marchez à plat ?" ou bien "vous arrive-t-il d'être obligé de vous arrêter pour respirer quand vous marchez à votre propre rythme sur un sol plat ?"

Affections pulmonaires récurrentes — au moins deux épisodes, avec expectoration, au cours des trois dernières années, avec impossibilité d'aller travailler.

Douleur thoracique de type pleurétique — douleur vive lancinante dans la poitrine ou dans la poitrine et l'épaule, qui dure plus de six heures, s'aggrave lorsqu'on respire à fond, en riant ou en toussant, et qui a conduit à consulter un médecin.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] TRETOWAN W.N., BURGE P.S., HARRINGTON J.M., CALVERT I.A., ROSSITER C.E. (1989). A study of the respiratory health of employees in seven European ceramic fibre manufacturing plants. Final report to the European Ceramic Fibre Industries Association (ECFIA). Birmingham : Institute of Occupational Health.
- [2] TRETOWAN W.N., BURGE P.S., ROSSITER C.E., HARRINGTON J.M., CALVERT I.A. (1995). Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occupational and Environmental Medicine* ; 52 : 97-104.
- [3] BURGE P.S., CALVERT I.A., TRETOWAN W.N., HARRINGTON J.M. (1995). Are the respiratory health effects found in manufacturers of ceramic fibres due to the dust rather than the exposure to fibres ? *Occupational and Environmental Medicine* ; 52 : 105-109.
- [4] LOCKEY J., LEMASTERS G., RICE C., HANSEN K., LEVIN L., SHIPLEY R., SPITZ H., WIOT J. (1996). Refractory ceramic fiber exposure and pleural plaques. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* ; 154 : 1405-1410.
- [5] LEMASTERS G., LOCKEY J.E., LEVIN L.S., MCKAY R.T., RICE C.H., HORVATH E.P., PAPES D.M., LU J.W., FELDMAN D.J. (1998). An industry-wide pulmonary study of men and women manufacturing refractory ceramic fibres. *American Journal of Epidemiology* ; 148 : 910-919.
- [6] COWIE H.A., BECK J., WILD P., AUBURTIN G., PIEKARSKI C., HUTCHISON P.A., RUSSELL M., TOMAIN J.P., CHENIE J.W., GROAT S., MILLER B.G., HURLEY J.F., SOUTAR C.A. (1999). Epidemiological research in the European ceramic fibre industry 1994-1998. Vol. 2. A study of the respiratory health of workers in the RCF industry. Edinburgh : Institute of Occupational Medicine (IOM Report TM|99|01).
- [7] International Labour Office. (1980). Guidelines for the use of ILO International Classification of radiographs of pneumoconiosis. Geneva : ILO. (*Occupational Safety and Health Series No. 22* [Rev. 80]).
- [8] QUANJER P., ed. (1983). Standardized lung function testing. Report Working Party. Luxembourg : Commission of the European Communities (*Bulletin Européen de Physio-pathologie Respiratoire* ; 19 [suppl.5]).
- [9] FERRIS B.J. (1978). Epidemiology standardization project. New York : American Lung Association. (*American Review of Respiratory Disease* ; 118 (6 part 2).
- [10] Medical Research Council. (1986). Questionnaire on respiratory symptoms. London : MRC.
- [11] GROAT S., KAUFFER E., LOVETT M., MILLER B., KIDD M., DAVIES L.S.T., McINTOSH C., VIGNERON J.C., CHERRIE J.W., JOHNSTON A., ROBERTSON A., HURLEY J.F. (1999). Epidemiological research in the European ceramic fibre industry 1994-1998. Vol. 1 : Workplace concentrations of airborne dust and fibres. Edinburgh : Institute of Occupational Medicine (IOM Report TM|99|01).
- [12] DRAPER N.R., SMITH H. (1998). Applied regression analysis. 3rd ed. New York : John Wiley.
- [13] HOSMER D.W., LEMESHOW S. (1989). Applied logistic regression. New York : John Wiley.
- [14] HASTIE T.J., TIBSHIRANI R.J. (1990). Generalized additive models. London : Chapman and Hall.
- [15] MAST R.W., McCONNELL E.E., HESTERBERG T.W., CHEVALIER J., KOTIN P., THEVENAZ P., GLASS L.R., MILLER W.C., AND ANDERSON R. (1995). Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhalation Toxicology* ; 7 : 469-502.
- [16] McCONNELL E.E., HESTERBERG T.W., CHEVALIER J., KOTIN P., BEMSTEIN D.M., THEVENAZ P., GLASS L.R., AND ANDERSON R. (1995). Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian Hamsters. *Inhalation Toxicology* ; 7 : 503-32.
- [17] BUNN W.B., BENDER J.A., HESTERBERG T.W., CHASE G.R., AND KONZEN J.L. (1993). Recent studies of man-made vitreous fibres. *Journal of Occupational Medicine* ; 35 : 101-13.
- [18] BROWN R.C., SEBASTIEN P., BELLMANN B., MUHLE H. Particle contamination in experimental fibre preparations.
- [19] GAULD S.J., HURLEY J.P., MILLER B.G. (1988). Differences between long-term participants and non-responders in a study of coalminers' respiratory health and exposure to dust. *Annals of Occupational Hygiene*.
- [20] LOCKEY J., LEMASTERS G., LEVIN L., et al. (2002). A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in a refractory ceramic fiber industry. *Chest* ; 121 : 2044-2051.
- [21] IMPIVAARA O., ZITTING A.J., KUUSELA T., et al. (1998). Observer variation in classifying chest radiographs for small lung opacities and pleural abnormalities in a population sample. *American Journal of Industrial Medicine* ; 34 : 261-265.
- [22] WEISS W. (1991). Cigarette smoking and small irregular opacities. *British Journal of Industrial Medicine* ; 48 : 841-844.