



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AUDITION PUBLIQUE

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

TEXTE COMPLET

Avril 2010

Les recommandations et synthèse des recommandations sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service Documentation – Information des publics
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en avril 2010.
© Haute Autorité de Santé – 2010

Sommaire

Méthode de travail : méthode audition publique.....	6
Rapport d'orientation.....	8
1 Préambule.....	8
2 Les différentes pathologies pleuro-pulmonaires liées à l'amiante (définition, épidémiologie et évolution, relations dose-effet).....	8
2.1 Pathologies bénignes.....	9
2.1.1 Pathologies pleurales.....	9
2.1.2 Asbestose.....	10
2.2 Pathologies malignes.....	10
2.2.1 Mésothéliome pleural.....	10
2.2.2 Cancer broncho-pulmonaire.....	10
2.3 Relation entre pathologies bénignes et cancers thoraciques.....	11
3 Les outils de repérage des expositions professionnelles et le dispositif de suivi post-professionnel.....	11
3.1 Le constat du dispositif de suivi post-professionnel depuis sa mise en place et de perspectives d'évolution.....	11
3.2 Les outils de dépistage.....	13
3.2.1 Éléments cliniques.....	13
3.2.2 Les explorations fonctionnelles respiratoires.....	14
3.2.3 Imagerie.....	14
3.2.4 Les marqueurs biologiques.....	16
4 Bénéfices médicaux et non médicaux du dépistage.....	16
Recommandations.....	18
1 Recommandations générales.....	18
2 Mise en place d'un suivi post-professionnel « amiante ».....	18
3 Contenu du suivi post-professionnel « amiante ».....	19
4 Recommandations spécifiques sur la réalisation de l'examen TDM thoracique.....	21
5 Recommandations spécifiques concernant la recherche.....	21
Programme de la réunion publique.....	22
Textes des experts.....	24
1 Session 1. État des lieux.....	24
1.1 Les différentes pathologies pleuro-pulmonaires liées à l'amiante : définitions, épidémiologie et évolution.....	24
1.2 Exposition à l'amiante et relations doses-effets (niveau, durée, nature des fibres).....	44
1.3 Les textes réglementaires français actuels : quels sont-ils ? Sont-ils adaptés ? Comment sont-ils appliqués ?.....	62
1.4 Les dispositifs pilotes existants du suivi post-professionnel.....	68
1.4.1 Espaces.....	68
1.4.2 Spirale.....	69
1.4.3 ESPri.....	79

1.4.4	SPPA.....	85
2	Session 2. Populations et objectifs.....	95
2.1	Quelles sont les populations exposées ou ayant été exposées professionnellement à l'amiante et susceptibles d'être concernées par le suivi post-professionnel ? Comment les identifier ?	95
2.2	Quels sont les objectifs du suivi post-professionnel, les bénéfices attendus et les risques possibles ?.....	105
2.2.1	Quels sont les objectifs médicaux en termes de morbidité, mortalité et qualité de vie....	105
2.2.2	Quels sont les objectifs non médicaux individuels et collectifs ?	120
3	Session 3. Quels sont les outils pour le suivi post-professionnel, leurs modalités de réalisation, leurs performances, leurs limites et leurs bénéfices/risques.....	129
3.1	Examen clinique et épreuves fonctionnelles respiratoires	129
3.2	Imagerie	142
3.2.1	Radiographie de thorax et scanner	142
3.2.2	IRM et Pet-Scan	159
3.3	Les marqueurs biologiques	170
3.4	Les marqueurs de l'exposition : analyses biométriologiques dans l'expectoration et le LBA - corps asbestosiques - fibres non gainées	184
4	Session 4. Modalités et dispositifs du suivi post-professionnel	194
4.1	Les modalités et les dispositifs du suivi post professionnel à l'étranger.....	194
4.2	Quels outils doivent être utilisés pour le suivi post-professionnel ? Quel est le rythme de ce suivi ?	204
4.3	Qui doit assurer le suivi, avec quelle organisation et quelle articulation suivi-post-exposition et suivi post-professionnel ?	215
4.4	Quels dispositifs de formation et d'information pour les professionnels de santé ?	221
4.5	Quels dispositifs d'information pour les travailleurs ayant été exposés professionnellement à l'amiante ?	233
	Analyse de la littérature	239
1	Recherche documentaire.....	239
1.1	Méthode	239
1.2	Résultats	239
1.3	Stratégie de recherche documentaire.....	240
1.3.1	Base de données bibliographiques	240
1.3.2	Sites consultés	241
2	Tableaux de synthèse de la littérature	242
2.1	Lexique.....	242
2.2	Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante - Recommandations publiées entre 1999 et 2009	244
2.3	Exposition à l'amiante et pathologies respiratoires liées à l'amiante - Méta-analyses publiées entre 1999 et 2009	246
2.4	Pathologies respiratoires liées à l'amiante - Épidémiologie française	248
2.5	Pathologies respiratoires liées à l'amiante - Épidémiologie internationale (non française).....	250
2.6	Pathologies respiratoires liées à l'amiante - Relations dose-effet	252
2.7	Programmes de dépistage français	261
2.8	Suivi post-professionnel en Europe	264
2.9	Retentissement psychologique	265
2.10	Altérations de la fonction respiratoire en cas d'exposition à l'amiante	266
2.11	Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : radiographie pulmonaire.....	276
2.12	Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : scanner.....	287
2.13	Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : IRM.....	302

2.14	Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : PET/CT.....	304
2.15	Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante.....	305
2.15.1	Expectorations provoquées.....	305
2.15.2	Liquide bronchiolo-alvéolaire (LBA)	306
2.15.3	Fibroscopie bronchique	307
2.16	Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : marqueurs biologiques .	308
	Références bibliographiques	316
	Participants.....	329

Méthode de travail : méthode audition publique

La méthode Audition publique est l'une des méthodes permettant d'élaborer des recommandations. Elle repose sur le travail d'une commission d'audition qui rédige en toute indépendance un rapport d'orientation et des recommandations au décours d'un débat public sur un problème de santé controversé. Le rapport d'orientation et les recommandations sont destinés à la fois aux décideurs en santé et aux professionnels de la santé, voire à des professionnels d'autres champs. Ils peuvent également contenir des messages spécifiquement destinés aux patients et aux usagers du système de santé.

La réalisation d'une audition publique est particulièrement adaptée lorsque :

- le thème traité correspond à un sujet de santé publique qui concerne tous les acteurs de la société, à la fois les institutionnels, les décideurs, les professionnels de la santé et d'autres domaines, les patients et les usagers. Il peut s'agir par exemple d'un problème de prise en charge, de prévention ou d'organisation des soins ;
- il existe des controverses ou des incertitudes majeures, et les données scientifiques sont soit rares et incertaines, soit d'interprétation difficile, discutée, voire franchement polémique ;
- le débat public entre experts, professionnels, patients et usagers apparaît indispensable pour discuter des données disponibles, faire entendre les avis divergents, écouter la parole des patients et usagers, éclairer et, si possible, résoudre les controverses ;
- les questions à traiter sont précises et peu nombreuses, permettant un débat public de durée limitée (2 à 4 demi-journées) ;
- le travail attendu de la commission d'audition est d'abord de faire un état des lieux des connaissances, des incertitudes et des débats d'experts, permettant de proposer aux décideurs et aux professionnels des éléments d'orientation en santé publique et en termes d'organisation, de recherche et de prise en charge, et pas seulement de rédiger des recommandations ou un consensus professionnel.

Choix du thème de travail

Les thèmes d'auditions publiques sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

En cas d'audition publique, la méthode de travail comprend les étapes et l'intervention des groupes suivants.

Comité d'organisation

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, la recherche bibliographique à effectuer, les patients, les usagers et les professionnels concernés. Il désigne les experts amenés à prendre la parole lors de la réunion publique. Il choisit les membres de la commission d'audition et en désigne le président, qui participe aux réunions du comité.

Commission d'audition

Une commission d'audition multidisciplinaire et multiprofessionnelle est constituée. Elle est composée de professionnels concernés par le thème, issus du champ de la santé ou d'autres domaines, et de représentants d'associations. Les membres de la commission d'audition peuvent être des experts du thème traité.

La sélection, l'analyse et la synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente sont effectuées par un chargé de projet (désigné par la HAS), voire par la commission d'audition elle-même. Des réunions de travail de la commission d'audition ont lieu avant la réunion publique pour lui permettre de prendre connaissance et débattre des données disponibles et des rapports d'experts, pour discuter du niveau de preuve des études identifiées, et pour préparer les questions à poser aux experts et le plan du rapport d'orientation.

Experts

Les experts sont choisis en raison de leur expérience, de leur compétence, de leur notoriété et de leurs publications sur le thème traité. Chaque expert rédige un rapport, remis à l'avance à la commission d'audition. Chaque expert synthétise les données publiées en soulignant ce qui lui paraît le plus significatif pour résoudre la question qui lui est posée, et donne son avis personnel, fruit de son expérience. Il en fait également une présentation synthétique au cours de la réunion publique et participe à l'intégralité des débats publics.

Rédaction du rapport d'orientation et des recommandations

La commission d'audition rédige son rapport d'orientation et ses recommandations dans les suites immédiates de la réunion publique. Elle peut en finaliser la rédaction lors d'une ou deux réunions de travail ultérieures si besoin. Le rapport d'orientation peut contenir des références bibliographiques utiles à l'argumentation développée par la commission.

Le rapport d'orientation et les recommandations sont de la responsabilité de la commission d'audition.

Diffusion

La HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) le rapport d'orientation et les recommandations, et si possible les rapports d'experts.

Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure la coordination de l'ensemble du travail et sa conformité avec les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent d'apporter des informations à la commission d'audition pour construire son rapport d'orientation indépendamment des rapports des experts. Ces recherches sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés et les rapports d'experts permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information.

Rapport d'orientation

1 Préambule

Le suivi post-professionnel (SPP) des personnes ayant été exposées à l'amiante durant leur vie professionnelle a été mis en place en 1993, suite à la directive européenne de 1989. Les objectifs initiaux du SPP visaient essentiellement le dépistage des affections cancéreuses liées à l'exposition à divers agents cancérigènes professionnels, dans le cadre d'une prévention secondaire, et à leur reconnaissance en maladie professionnelle.

Le dispositif tel qu'il est décrit dans les textes n'a que peu été appliqué sur l'ensemble du territoire national, y compris pour l'amiante, et ce malgré les recommandations issues de la conférence de consensus de 1999¹. Ceci semble dû essentiellement à la non-délivrance des attestations d'exposition réglementaires cosignées par l'employeur et le médecin du travail, et à la méconnaissance de leurs droits par beaucoup de salariés.

Plusieurs rapports scientifiques ou parlementaires ont souligné la carence de gestion du risque lié à l'utilisation de l'amiante, mettant au jour de nombreux dysfonctionnements et retards. La reconnaissance de cette gestion défailante a incité l'État à mettre en œuvre des procédures spécifiques de réparation du préjudice à la fin des années 1990 venant compléter le SPP : le dispositif d'allocation de cessation anticipée d'activité des travailleurs de l'amiante (ACAATA) et un dispositif d'indemnisation intégrale (Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante [Fiva]). Le SPP se situe donc dans un contexte particulier à la fois réglementaire, médical et social qu'il importe de prendre en compte dans cette audition publique. La commission d'audition a retenu les objectifs suivants pour le SPP « amiante » :

- informer les personnes concernées sur leurs expositions professionnelles passées, les conséquences possibles de celles-ci sur leur état de santé et le dispositif de surveillance qui leur est proposé ;
- leur proposer un suivi médical adapté leur permettant de connaître leur état de santé ;
- faciliter la reconnaissance des maladies professionnelles et l'accès aux dispositifs de réparation existants ;
- contribuer à l'amélioration des connaissances épidémiologiques sur les expositions à l'amiante et leurs conséquences sanitaires.

2 Les différentes pathologies pleuro-pulmonaires liées à l'amiante (définition, épidémiologie et évolution, relations dose-effet)

L'exposition à l'amiante peut causer des maladies du poumon et de la plèvre bénignes (asbestose, plaques pleurales, fibroses de la plèvre viscérale, pleurésies bénignes) ou cancéreuses (mésothéliome pleural, cancer broncho-pulmonaire [CBP])². Les affections bénignes sont beaucoup plus fréquentes que les cancers. Depuis la conférence de consensus de 1999, des données nouvelles ont été acquises en particulier à partir de séries reposant sur l'utilisation de l'examen tomodensitométrique (TDM) thoracique pour le diagnostic ou le dépistage des pathologies de l'amiante.

¹ Élaboration d'une stratégie médicale clinique de surveillance des personnes exposées à l'amiante. Conférence de consensus. 15 janvier 1999. Société française de médecine du travail, Société de pneumologie de langue française, avec la participation de la Société d'imagerie thoracique.

² L'amiante a été classé par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme cancérigène de catégorie 1 pour le mésothéliome péritonéal, le cancer du larynx et de l'ovaire. Seules les pathologies pleuro-pulmonaires sont prises en compte dans ce travail. Les autres pathologies seront prises en compte par la HAS dans un travail ultérieur.

2.1 Pathologies bénignes

2.1.1 Pathologies pleurales

Les maladies pleurales bénignes peuvent concerner les deux feuillets de la plèvre : le feuillet pariétal et le feuillet viscéral, qui peuvent tous deux être le siège de fibrose. Les fibroses pleurales se divisent donc en plaques pleurales et en épaissements pleuraux viscéraux (parfois appelés de façon impropre car ambiguë « épaissements pleuraux diffus »). Les plaques pleurales concernent le feuillet pariétal de la plèvre alors que les épaissements pleuraux viscéraux touchent également la plèvre viscérale. Les différents types de lésions peuvent être observés simultanément ou successivement chez le même individu. Des pleurésies bénignes peuvent aussi être observées.

► Plaques pleurales

Les plaques pleurales sont les plus fréquentes des pathologies liées à l'amiante. Elles sont en général asymptomatiques et, lorsque les études sont significatives, sont associées à une altération très modérée de la fonction respiratoire.

L'examen TDM thoracique est plus sensible et plus spécifique que la radiographie pulmonaire standard pour la détection des plaques pleurales. Dans les études reposant sur l'examen TDM thoracique, la prévalence de cette affection peut atteindre 50 % dans des populations fortement exposées. Dans des populations faiblement exposées, la prévalence des plaques pleurales est plus faible (entre 4,1 et 13 % selon les études).

La prévalence des plaques pleurales repérées par l'examen TDM thoracique n'est pas connue précisément dans la population générale. Les plaques pleurales apparaissent rarement moins de 15 ans après le début de l'exposition et le temps de latence est inversement proportionnel à l'importance de l'exposition. Le temps écoulé depuis le début de l'exposition à l'amiante et l'exposition cumulée sont deux variables significativement et indépendamment associées à la prévalence des plaques pleurales. Il n'existe aucun seuil démontrable de durée ou d'intensité minimale d'exposition aux fibres d'amiante pour cette pathologie. Ces données ont été confirmées récemment par la seule étude française basée sur l'examen TDM thoracique (SPP-A régional/ARDCO). Enfin, les lésions se stabilisent et ne semblent pas progresser 15 ans après leur apparition.

En dehors de l'amiante, les seules causes identifiées de plaques pleurales sont l'exposition à d'autres fibres minérales (érionite et fibres céramiques réfractaires).

► Pleurésies bénignes

Les critères de diagnostic associent à une exposition avérée à l'amiante l'absence d'autre cause. Elles peuvent évoluer vers une régression complète ou vers une fibrose de la plèvre viscérale. Le temps de latence moyen est de 30 ans mais des pleurésies de l'amiante ont été décrites moins de 10 ans après le début de l'exposition.

► Fibroses de la plèvre viscérale (épaissements pleuraux viscéraux)

Les épaissements pleuraux viscéraux ont un retentissement clinique plus important que les plaques pleurales. Ils s'accompagnent plus fréquemment de douleurs thoraciques et d'altérations de la fonction respiratoire (troubles ventilatoires restrictifs).

Les épaissements de la plèvre viscérale sont beaucoup moins fréquents que les plaques pleurales (entre 4 et 10 fois moins fréquents selon les études). S'il semble que la fibrose de la plèvre viscérale résulte de niveaux d'exposition élevés, il n'est pas possible d'identifier un seuil d'exposition en-dessous duquel le risque serait nul. La prévalence varie en fonction de l'exposition cumulée et du temps écoulé depuis le début de l'exposition. Comme pour la pleurésie bénigne, dont elle est une séquelle, le temps de latence moyen est de 30 ans,

mais la fibrose de la plèvre viscérale peut survenir avec une latence relativement courte (moins de 10 ans) dans le cas de fortes expositions.

Les épaissements pleuraux viscéraux ne sont pas spécifiques d'une pathologie de l'amiante, de multiples autres causes d'inflammation pleurale pouvant donner les mêmes lésions.

2.1.2 Asbestose

L'asbestose est la fibrose pulmonaire induite par l'inhalation d'amiante. Les signes radiologiques et les lésions histologiques ne sont pas spécifiques et sont comparables à ceux d'autres pneumopathies interstitielles. Le diagnostic d'asbestose peut donc être posé lorsque sont associées la confirmation en imagerie ou par l'histologie d'anomalies compatibles avec ce diagnostic, la confirmation d'une exposition à l'amiante et l'absence de tout autre diagnostic. L'asbestose entraîne un trouble ventilatoire restrictif (avec une diminution de la capacité vitale) et altère la diffusion de l'oxyde de carbone.

La prévalence de l'asbestose dans des populations exposées étudiées par examen TDM thoracique est inférieure à 10 % dans les séries récentes. Cette prévalence est associée au temps écoulé depuis le début de l'exposition. La latence entre le début de l'exposition et les premiers signes tomodensitométriques de la maladie est de plus de 20 ans pour les niveaux d'exposition actuels, mais peut être plus courte pour des expositions intenses. Il existe également une relation dose-effet entre le niveau d'exposition cumulée à l'amiante et la fréquence et la sévérité de l'asbestose. Bien que les données disponibles ne permettent pas de confirmer l'existence d'un seuil en-deçà duquel aucun effet ne serait observé, l'asbestose est rare pour des niveaux inférieurs au seuil initialement proposé de 25 f/ml.années y compris en ayant recours à l'examen TDM thoracique. L'atteinte radiologique peut continuer à évoluer après la cessation de l'exposition, et la progression dépend des niveaux d'exposition passés.

2.2 Pathologies malignes

2.2.1 Mésothéliome pleural

L'amiante est la cause principale du mésothéliome pleural dont on enregistre actuellement environ 800 cas par an en France. En dehors de l'exposition à l'amiante, le seul facteur étiologique établi est l'exposition à une autre fibre minérale, l'érionite. Le mésothéliome est une tumeur très rare en l'absence d'exposition à l'amiante, avec une incidence estimée de 1 cas par million de personnes par an. La période de latence d'apparition des mésothéliomes liés à l'exposition à l'amiante est très longue, en moyenne de 40 ans, et est supérieure à 15 ans dans la quasi-totalité des cas. Aucun seuil d'exposition ne peut être mis en évidence, et des mésothéliomes sont observés dans des populations faiblement exposées. Les relations dose-effet varient d'une étude à l'autre. Plusieurs modèles ont été proposés pour estimer le risque de mésothéliome en fonction des caractéristiques de l'exposition. Ces modèles font intervenir le temps écoulé depuis le début de l'exposition, le niveau et la durée d'exposition (ou directement le niveau cumulé), et ils dépendent du type de fibre (chrysotile, crococolite, amosite ou expositions mixtes). Les différents modèles conduisent à des estimations d'excès de risque de mésothéliome différentes, et on ne dispose pas d'éléments suffisants pour affirmer la supériorité d'un modèle sur l'autre.

2.2.2 Cancer broncho-pulmonaire

L'amiante est une cause établie de CBP. Les CBP dus à l'amiante ne présentent pas de spécificité clinique, radiologique ou histologique. Le principal facteur étiologique de ces cancers est le tabac. Cependant, l'exposition à l'amiante augmente le risque de CBP chez les fumeurs et chez les non-fumeurs. L'effet conjoint de l'amiante et du tabac est proche d'un effet multiplicatif. Le risque de CBP associé à l'amiante dépend du temps écoulé depuis le début de l'exposition et du niveau cumulé d'exposition. On considère en général qu'en

dessous d'une latence de 10 ans aucun excès de risque ne peut être observé. Comme pour le mésothéliome, les résultats des différentes études analysant les relations dose-effet présentent une grande hétérogénéité. Ici, aussi, plusieurs modèles ont été proposés pour estimer l'excès de risque (linéaire sans seuil en fonction du niveau cumulé d'exposition et identique pour tous les types de fibres, infralinéaire sans seuil en fonction du niveau cumulé d'exposition et dépendant du type de fibres).

Le risque de CBP et de mésothéliome pleural ainsi que les relations dose-effet dépendent aussi des caractéristiques minéralogiques et dimensionnelles des fibres d'amiante. Les informations sur le type et la dimension des fibres auxquelles un travailleur donné a été exposé sont quasiment impossibles à reconstituer rétrospectivement. Néanmoins, toutes les variétés d'amiante sont susceptibles d'induire ces pathologies.

2.3 Relation entre pathologies bénignes et cancers thoraciques

L'asbestose, à exposition cumulée identique à l'amiante, majore le risque de CBP. Cela concerne en particulier les formes rapidement évolutives d'asbestose. L'exposition à l'amiante augmente également le risque de CBP en l'absence d'asbestose.

Les plaques pleurales sont associées à un risque accru de CBP et de mésothéliome, comparativement au risque de la population générale. Cependant, à exposition cumulée identique à l'amiante, il n'est pas à ce jour démontré que la présence de plaques pleurales majore le risque de cancer thoracique. Cette hypothèse reste ouverte, car les données publiées jusqu'à présent s'appuient exclusivement sur des données radiographiques, dont on connaît les limites pour l'estimation de la présence de plaques pleurales.

3 Les outils de repérage des expositions professionnelles et le dispositif de suivi post-professionnel

3.1 Le constat du dispositif de suivi post-professionnel depuis sa mise en place et de perspectives d'évolution

Un dispositif de SPP après exposition à l'amiante existe en France pour les salariés depuis 1993, et a été étendu en 2009 aux agents de l'État. Le contexte réglementaire européen prévoit un SPP.

Le SPP est pris en charge par la caisse primaire d'assurance maladie (régime général de la Sécurité sociale) ou l'organisme spécial de Sécurité sociale. Un élément clé de l'ouverture du dispositif est, actuellement, la production, par le demandeur d'un suivi, d'une attestation d'exposition remplie par l'employeur et le médecin du travail.

Le constat fait, notamment à partir des statistiques de demandes de prise en charge auprès du régime général de la Sécurité sociale, est celui d'un dysfonctionnement du dispositif. Ce dysfonctionnement est *a priori* multifactoriel, avec un nombre très faible de demandes au regard des estimations du nombre de sujets antérieurement exposés (moins de 5 000 demandes en 2006, soit moins de 10 % des demandeurs potentiels de sexe masculin chaque année, d'après les données concernant les sujets relevant du régime général de la Sécurité sociale). Les principaux éléments explicatifs avancés sont, d'une part, une non-application de la réglementation, avec un très faible nombre d'attestations d'exposition délivrées (du fait en particulier des difficultés de repérage des expositions anciennes, souvent incertaines ou d'une réticence de la part de certains employeurs) et une absence de traçabilité effective des expositions antérieures dans l'organisation actuelle du dispositif de surveillance médicale du travail (difficulté majorée en particulier pour les très petites entreprises [TPE] et entreprises sous-traitantes ou les salariés en situation précaire), d'autre

part, une procédure jugée complexe conduisant le salarié à formuler des demandes réitérées pour chaque examen de suivi.

Plusieurs dispositifs expérimentaux ont été mis en place en France au cours de la dernière décennie dans plusieurs départements ou régions (Espaces puis Spirale, Espri, SPP-A régional/ARDCO), qui visaient à un repérage des personnes ayant été exposées au cours de leur vie professionnelle. Ils ont concerné plusieurs dizaines de milliers de personnes. Au-delà de leurs différences, ils ont fait la démonstration pratique que :

- l'identification des populations à risque, le repérage d'un nombre significatif de pathologies dues à l'amiante et leur déclaration en maladie professionnelle sont possibles ;
- l'organisation du suivi au niveau d'un département ou d'une région, avec un travail en réseau réunissant les différents acteurs, est pertinente ;
- les organismes de protection sociale, en jouant un rôle moteur d'information et de sollicitation des personnes concernées, contribuent de manière déterminante au bon fonctionnement du dispositif ;
- la définition d'un protocole précis de suivi est réalisable.

Ces dispositifs se distinguent notamment par :

- des structures d'appui très différentes : centres d'examens de santé (CES) de l'Assurance maladie, centres de consultations de pathologie professionnelle (CCPP), service médical de l'Assurance maladie, caisse régionale d'Assurance maladie (CRAM), et la participation ou non des associations de défense des victimes de l'amiante ;
- des modalités de sollicitation des personnes différentes (médiats généraux, courriers personnalisés ciblés sur l'âge seul, ou sur l'âge et les secteurs d'activité ou emplois antérieurement occupés), avec ou sans relance ;
- des définitions des classes d'exposition partiellement différentes, et en particulier avec ou sans prise en compte de la durée d'exposition pour la décision de proposer ou non le SPP aux personnes considérées à exposition non nulle.

Ces dispositifs ont en particulier démontré que le repérage rétrospectif des expositions à l'amiante à partir d'une démarche en 2 étapes (questionnaire professionnel initial de repérage, suivi d'une expertise par une personne spécifiquement formée) était faisable, avec globalement une bonne reproductibilité entre les différentes méthodes proposées. Il apparaît également que la fréquence d'exposition à l'amiante est largement plus élevée (10 à 25 fois) chez les hommes que chez les femmes, ceci étant lié aux métiers occupés.

L'utilisation d'une matrice emploi-exposition comme seul outil de référence pour identifier les sujets *a priori* possiblement exposés n'apparaît pas suffisante. L'existence de plusieurs étapes successives avant l'accord de l'organisme de protection sociale et la réalisation du bilan médical s'accompagne toutefois d'une perte progressive d'un pourcentage élevé de sujets éventuellement intéressés.

Compte tenu de ces éléments, plusieurs principes peuvent guider le repérage des populations antérieurement exposées :

- le consensus exprimé sur le droit des personnes (inactifs, chômeurs, retraités) à l'information sur leurs expositions antérieures, et le devoir des institutions et employeurs de leur transmettre cette information ;
- la nécessité de prise en compte des failles du dispositif actuel, qui laisse de nombreux sujets dans l'ignorance de leurs expositions antérieures, ou s'avère complexe pour de nombreux sujets en ce qui concerne l'obtention d'une évaluation de leur exposition ou l'accord pour la prise en charge d'un bilan médical ;
- la nécessité d'assurer une cohérence entre le suivi post-exposition (SPE) qui concerne les sujets salariés encore en milieu de travail et est assuré par les médecins du travail, et le SPP assuré par d'autres acteurs de santé (médecins généralistes, pneumologues, centres d'examens de santé, centres de consultations de pathologie professionnelle).

Outre une application plus stricte du droit du travail (fiche d'exposition, attestation d'exposition, document unique, fiche d'entreprise) et du droit de la Sécurité sociale (déclaration des procédés susceptibles de provoquer des maladies professionnelles), les

différents constats effectués montrent, dans la perspective du SPP, la nécessité d'organiser deux approches complémentaires pour le repérage des expositions :

- la mise en place d'une réelle traçabilité des expositions professionnelles des personnes en activité qui pourrait être inscrite dans la réforme de la santé au travail ;
- la mise en place d'un dispositif spécifique basé sur une information de tous les nouveaux retraités par les organismes de protection sociale, dès lors que la première approche n'est pas effectuée, ce qui est le cas actuellement.

Il apparaît également nécessaire d'organiser de manière globale et stable le dispositif de SPP, afin de répondre aux objectifs décrits ci-dessus. Sur le plan organisationnel, une structuration régionale organisée autour du service médical régional d'Assurance maladie et du service de prévention des CRAM pour le SPP proprement dit apparaît nécessaire en termes de coordination, mais aussi en termes de repérage des expositions, de suivi individuel (prise en charge, réparation) et de centralisation des données. Celle-ci devrait pouvoir s'articuler avec les nouveaux schémas institutionnels : ARS, CARSAT. Une coordination nationale dont un des objectifs sera la production de référentiels nationaux (notamment sur l'évaluation homogène des expositions, les informations sur le dispositif, l'examen TDM thoracique et la grille standardisée de lecture de l'examen TDM thoracique) est également à prévoir.

Un dispositif d'accompagnement aux différentes étapes du processus de SPP semble également important.

Enfin, la formation des professionnels de santé pouvant être impliqués dans le dispositif est essentielle.

3.2 Les outils de dépistage

3.2.1 Éléments cliniques

L'interrogatoire des sujets vus en dépistage comporte, après le *curriculum laboris* et la recherche d'un tabagisme à quantifier, l'analyse des signes fonctionnels pouvant évoquer une pathologie liée à l'amiante. Cependant, ces pathologies peuvent être initialement asymptomatiques.

La dyspnée d'effort est un symptôme qui peut être fréquent, mais n'est pas spécifique des lésions pleurales ou pulmonaires dues à l'amiante. Elle est influencée de plus par le tabagisme. Elle doit être quantifiée selon des échelles validées.

Comme la dyspnée, **la toux et l'expectoration** sont des symptômes fréquemment rapportés, mais sont souvent influencés par le tabagisme.

Les épanchements pleuraux, bénins et malins, sont une cause classique de douleurs thoraciques. La responsabilité des épaissements pleuraux diffus apparaît certaine dans l'apparition de douleurs, mais reste plus discutable pour les plaques pleurales. Les râles crépitants fins perçus aux bases pulmonaires peuvent traduire une asbestose débutante. Ils sont corrélés à la durée et à l'intensité de l'exposition et peuvent survenir avant que les anomalies soient visibles à la radiographie. Cependant, la sensibilité de ce symptôme dans le dépistage de l'asbestose est faible.

L'hippocratisme digital est un signe inconstant mais parfois présent chez les patients porteurs d'un CBP ou d'une asbestose. Dans ce dernier cas, il apparaît être le signe d'une atteinte respiratoire plus sévère et est donc tardif.

Les autres signes d'appel cliniques potentiels d'un CBP ou d'un mésothéliome pleural sont également peu spécifiques (altération de l'état général, métastases extra-thoraciques...) et apparaissent souvent à un stade avancé de la maladie.

3.2.2 Les explorations fonctionnelles respiratoires

Classiquement, le tableau fonctionnel respiratoire de l'asbestose évoluée est celui de la pneumopathie interstitielle diffuse : réduction de la capacité vitale (CV) et de la compliance pulmonaire, débits aériens préservés, réduction de la capacité de diffusion (DLCO), hyperventilation, augmentation de l'espace mort (VD/VT) et désaturation à l'exercice.

La part des lésions pleurales dans les anomalies fonctionnelles reste un sujet controversé. Sauf exception, les plaques pleurales isolées ne produisent en général pas de restriction de la capacité respiratoire mesurable à l'échelon individuel.

La fibrose de la plèvre viscérale peut en revanche induire un trouble ventilatoire restrictif avec des conséquences cliniques plus ou moins sévères, mais avec une capacité de diffusion préservée si la restriction est due uniquement aux lésions de la plèvre.

La responsabilité de l'inhalation d'amiante dans l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) reste un sujet controversé.

L'intérêt des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) comme outil de dépistage est non démontré, en raison de la réduction des niveaux d'exposition, en accord avec les conclusions de l'expérimentation de SPP amiante régional/ARDCO. Les EFR trouvent en revanche leur place en présence d'un symptôme ou d'une maladie liée à l'amiante dépistée, pour en évaluer le retentissement. La question de la réalisation d'un bilan fonctionnel respiratoire de référence chez les sujets exposés reste posée. Elle peut apparaître utile dans la perspective de comparaison avec des bilans réalisés ultérieurement, lors de l'évaluation du retentissement d'une pathologie déclarée, ou être justifiée par d'autres considérations (existence d'autres facteurs de risque respiratoires professionnels : par exemple exposition à d'autres aérocontaminants, professionnels ou non, tabac essentiellement).

3.2.3 Imagerie

Les différents outils d'imagerie à discuter lors du SPP et capables de détecter les pathologies thoraciques liées à l'amiante des sujets exposés sont la radiographie thoracique, l'examen TDM thoracique, l'ultrasonographie (échographie), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie à émission de positons (TEP). L'objectif est la détection des pathologies bénignes pleurales (plaques pleurales et atteintes de la plèvre viscérale), parenchymateuses (asbestose) et thoraciques malignes (CBP et mésothéliome pleural).

Les données scientifiques sont aujourd'hui insuffisantes pour que l'échographie, l'IRM et la TEP puissent se voir attribuer un rôle dans le diagnostic précoce des anomalies liées à l'exposition à l'amiante chez des sujets asymptomatiques.

► La radiographie thoracique

La radiographie de face est aujourd'hui réalisée le plus souvent en technique numérique, ce qui améliore la constance de sa qualité technique mais ne change pas ses performances. L'exposition au rayonnement X est faible, de moins de 1/10^e de l'irradiation naturelle annuelle. Elle est beaucoup moins sensible que l'examen TDM thoracique pour la détection des plaques et des lésions de fibrose pleurale viscérale, de l'asbestose et du CBP. Elle peut donc être faussement rassurante ou à l'inverse générer de nombreux faux positifs de plaque(s) pleurale(s). Aucune donnée ne permet d'affirmer son efficacité dans la détection précoce du mésothéliome et du CBP chez un sujet asymptomatique.

► L'examen tomodensitométrique thoracique

La tomodensitométrie volumique multicoupe de l'ensemble du thorax en apnée inspiratoire avec une épaisseur de coupe nominale de l'ordre du millimètre est aujourd'hui la méthode standardisée d'exploration de la plèvre et du poumon. Un de ses inconvénients est le niveau d'exposition aux rayons X, très supérieur à celui généré par la radiographie thoracique. Des

recommandations techniques de réalisation orientées vers les pathologies à détecter et visant à limiter la dose de rayons X délivrée et une standardisation de la lecture doivent être proposées. Les diagnostics de plaque(s) pleurale(s), de fibrose pleurale viscérale et d'asbestose doivent reposer sur des critères morphologiques et topographiques précis qui font l'objet d'une description sur le compte rendu permettant une conclusion non ambiguë.

L'examen TDM thoracique présente une sensibilité élevée dans la détection des anomalies pleurales et pulmonaires liées à l'exposition à l'amiante. Sa spécificité est élevée pour le diagnostic de plaque(s) pleurale(s), moindre pour le diagnostic de fibrose pleurale viscérale et insuffisante pour différencier à elle seule l'asbestose d'autres causes de fibrose parenchymateuse. La reproductibilité interobservateurs du diagnostic de plaque(s) pleurale(s) est acceptable mais modérée entre des lecteurs non spécialisés et des spécialistes, et bonne lors de l'utilisation d'une grille standardisée de lecture par des lecteurs spécialisés. La reproductibilité du diagnostic d'asbestose est moins satisfaisante. De plus, pour ces affections, des anomalies plus discrètes entraînent d'importantes discordances diagnostiques.

Il n'existe aucun argument en faveur de la nécessité de surveillance des plaques pleurales par l'examen TDM thoracique.

L'examen TDM thoracique est beaucoup plus sensible que la radiographie thoracique pour le dépistage du CBP mais au prix de la détection d'un nombre important de nodules qui se révéleront ultérieurement bénins (faux positifs).

Les inconvénients de l'examen TDM thoracique sont les risques collatéraux liés à la découverte et à la prise en charge diagnostique de nodules pulmonaires dont la majorité s'avèrent bénins, l'impact psychologique de la découverte d'affections asymptomatiques, et le risque cancérigène lié à l'exposition aux rayons X. Ce dernier est très faible compte tenu de l'âge des sujets explorés, mais doit être pris en compte dans la répétition éventuelle des examens. Le taux de détection d'au moins un nodule pulmonaire a été calculé dans les populations de fumeurs ou ex-fumeurs et peut atteindre jusqu'à 60 % des sujets lorsque l'examen TDM thoracique est en coupes millimétriques. Quelle que soit la taille d'un nodule, le taux de malignité n'est pas nul. Ce taux varie de moins de 1 % pour les nodules de taille inférieure à 4 mm à plus de 30 % pour les nodules de plus de 10 mm selon la littérature.

Toutes les études actuellement en cours, et les seules recommandations qui sont publiées, proposent un suivi minimal avec un nouvel examen TDM thoracique au plus tard effectué à 1 an pour les nodules découverts fortuitement chez un sujet à risque et ce quelle que soit sa taille. Le rythme de surveillance est plus rapproché pour les lésions supérieures à 4 mm. Les critères péjoratifs justifiant une prise en charge active c'est-à-dire incluant, selon les lésions et les disponibilités et compétences locales, imagerie TEP, biopsie et/ou résection sont les suivants : nodules supérieurs ou égaux à 10 mm, augmentation de volume sur deux examens TDM thoraciques consécutifs de surveillance, et les critères morphologiques que sont le caractère semi-solide du nodule (appelé aussi nodule mixte), et l'apparition ou l'augmentation de volume de la zone centrale solide dans un nodule mixte ou non solide (appelé aussi nodule en verre dépoli). Les complications des procédures invasives qui sont mises en œuvre en cas de découverte d'un nodule considéré comme inquiétant ne sont pas négligeables. Le taux de pneumothorax lors des biopsies pulmonaires est de l'ordre de 15 à 30 %, la plupart d'entre eux ne nécessitant cependant aucun traitement complémentaire ; les saignements d'origine bronchique sont de l'ordre de 5 à 10 % ; et la mortalité est exceptionnelle mais pas nulle. Enfin, l'existence d'un impact psychologique négatif doit être prise en compte même si elle n'est pas un élément déterminant de la réalisation ou non d'un examen TDM thoracique.

L'utilité du dépistage du CBP par TDM thoracique n'est pas démontrée en l'absence actuelle de résultats des études randomisées en cours portant sur le dépistage du cancer chez les fumeurs et ex-fumeurs.

En l'absence de bénéfice médical démontré, la pertinence de la prescription d'un examen TDM thoracique dans le cadre du SPP repose sur le droit du sujet à connaître son état de santé et un bénéfice social possible. Elle doit être mise en balance avec les risques découlant de la prise en charge des nodules pulmonaires isolés mis en évidence par l'examen TDM thoracique.

3.2.4 Les marqueurs biologiques

Les données concernant les marqueurs sériques en population générale montrent que leur sensibilité insuffisante pour une spécificité satisfaisante (> 95 %) ne peut pas les faire recommander pour le dépistage du CBP. Les outils moléculaires modernes de diagnostic précoce de CBP restent à évaluer, reposant sur quatre technologies prometteuses : l'étude du méthylome dans le plasma ou l'expectoration, des profils protéomiques dans le plasma, des micro-ARN dans le plasma, et des condensats exhalés (protéomique ou méthylome). Les coûts de ces tests restent importants, et il n'y a pas à ce jour de données prospectives sur des cohortes de taille suffisante pour déterminer leurs performances et donc leur intérêt potentiel dans le suivi des populations exposées à l'amiante.

Pour le mésothéliome pleural malin, les dosages des marqueurs sanguins s'avèrent décevants en termes de sensibilité ou de spécificités, qu'il s'agisse des peptides solubles dérivés de la mésothéline (SMRP), de l'ostéopontine, du *megacaryocyte potentiation factor* (MPF), du CA-125 ou de l'association de plusieurs de ces marqueurs. Le mésothéliome pleural ne remplit pas les critères de l'OMS pour la réalisation d'un dépistage en raison notamment de son incidence et de sa prévalence basses même chez des sujets exposés professionnellement à l'amiante, de l'absence de traitement curatif et d'outils suffisamment fiables pour ce dépistage.

4 Bénéfices médicaux et non médicaux du dépistage

En l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas de bénéfice démontré sur la mortalité spécifique par CBP ou par mésothéliome d'un dépistage de masse selon les critères OMS par l'examen TDM thoracique. Si les conclusions des essais randomisés en cours dans des populations de sujets fumeurs ou ex-fumeurs, et dont les résultats devraient être publiés prochainement, étaient favorables à une telle démarche, il faudrait alors reconsidérer ce dépistage chez les sujets ayant été exposés à l'amiante. La principale question dans cette hypothèse serait en effet de définir les critères d'exposition permettant de déterminer les populations susceptibles de bénéficier d'un dépistage, étant acquis que le facteur de risque lui-même n'interfère pas avec l'efficacité du dépistage proprement dit.

Les atteintes bénignes en tant que telles ne justifient pas non plus aujourd'hui un dépistage de masse au sens des critères de l'OMS. En effet, sur un plan strictement médical, les inconvénients liés à une démarche de dépistage de masse par l'examen TDM thoracique notamment (irradiation, impact psychologique, morbi-mortalité liée aux explorations des incidentalomes) sont à mettre en balance avec les avantages médicaux, inexistantes pour les plaques pleurales, non démontrés pour les cancers, mais possiblement favorables pour l'asbestose, dans l'état actuel des connaissances.

Concernant l'impact psychologique, le principal effet négatif est celui lié à l'exposition à l'amiante elle-même. L'expérience clinique et certaines études récentes sont en faveur de l'existence d'un impact négatif au décours du bilan médical. Les résultats d'autres études sont toutefois discordants et ce point mériterait d'être approfondi. De plus, le suivi médical peut aussi engendrer des effets psychologiques positifs liés à la prise en charge elle-même (résultat de l'examen TDM négatif, « coping »). La délivrance d'une information appropriée et un accompagnement devraient en tout état de cause permettre de limiter l'impact psychologique négatif.

Si un dépistage du CBP par l'examen TDM thoracique devait être envisagé dans les populations exposées à l'amiante, la place des pathologies bénignes (en particulier plaques pleurales et asbestose) dans la définition des groupes à risque de survenue de cette pathologie devrait alors être reconsidérée.

Il y a peu de données scientifiques qui permettent d'évaluer la pertinence ou la justification en termes médico-économiques d'un SPP « amiante ».

Sur le plan social, le SPP « amiante » comporte plusieurs avantages individuels et collectifs : sur le plan individuel, ce suivi permet aux personnes concernées de bénéficier d'une information sur leur exposition professionnelle passée à l'amiante et sur leurs droits à bénéficier d'un SPP, d'une connaissance de leur état de santé, d'une reconnaissance sociale et de l'obtention d'une réparation des préjudices occasionnés par l'exposition à l'amiante et la maladie (prise en charge au titre du régime des maladies professionnelles, indemnisation par le Fiva, droit à cessation anticipée d'activité pour certains salariés).

Il existe également des avantages collectifs liés au SPP « amiante » dont l'augmentation de la visibilité sociale des conséquences de l'exposition professionnelle à l'amiante, l'amélioration des connaissances épidémiologiques, et enfin une meilleure prise en charge des pathologies de l'amiante par le régime social concerné.

Toutefois, l'amélioration de la prise en charge sociale des pathologies malignes (CBP, mésothéliome) au titre des maladies professionnelles peut également passer par d'autres voies que le SPP et en particulier des consultations « cancer professionnel ».

Recommandations

1 Recommandations générales

R1. Les personnes ayant été exposées professionnellement à l'amiante doivent pouvoir bénéficier d'un suivi post-professionnel (SPP) quel que soit leur régime de protection sociale (salariés, travailleurs indépendants, fonction publique, etc.).

R2. Les personnes ayant été exposées professionnellement à l'amiante doivent être informées de manière adaptée et pertinente sur les caractéristiques de cette exposition (niveau), les risques pour la santé associés, l'effet d'éventuelles expositions conjointes (tabac en particulier) et les dispositifs de prise en charge dont elles peuvent bénéficier.

R3. Pour les salariés, cette information doit être faite préalablement à la cessation d'activité au sein des services de santé au travail. À cette fin, il est recommandé d'instituer une visite médicale du travail de fin de carrière à l'issue de laquelle le médecin du travail remettra un relevé d'exposition de fin de carrière (exposition à l'amiante et aux autres cancérogènes). Cet entretien sera aussi l'occasion de dispenser l'ensemble des informations relatives au SPP.

Le relevé d'exposition, réalisé par le médecin du travail ou une personne formée à l'hygiène du travail, peut concerner différents agents cancérogènes autres que l'amiante. Il apparaît souhaitable que l'outil utilisé pour ce relevé rétrospectif soit proche de celui utilisé par les organismes intervenant dans le SPP (cf. *infra*), tout en le complétant éventuellement par des questions spécifiques à certains secteurs d'activité le cas échéant (ex. : cas du BTP).

La visite médicale de fin de carrière permet de faire le lien entre le suivi médical en période d'activité et le SPP. L'objectif est de permettre au médecin du travail de communiquer au salarié le relevé des expositions estimées sur l'ensemble de son cursus professionnel, de discuter avec lui de la pratique éventuelle d'examens complémentaires spécifiques, ainsi que des avantages/bénéfices du SPP et de ses modalités. Au terme de l'entretien, le médecin du travail délivre un document qui pourra être utilisé par le salarié auprès de son organisme de protection sociale, à défaut ou en complément de l'attestation d'exposition.

R4. Concernant les expositions à l'amiante, une copie du document de relevé d'exposition de fin de carrière, remis par le médecin du travail au salarié devra être transmise pour archivage à une structure centralisée au niveau régional (ex : CRAM). Ce relevé d'exposition doit faire figurer de manière claire la conclusion concernant l'existence d'une exposition à l'amiante. Ce relevé a vocation à être utilisé par l'organisme de protection sociale pour la décision ou non de proposition de SPP au moment de la cessation d'activité.

2 Mise en place d'un suivi post-professionnel « amiante »

R5. Il est recommandé de mettre en place un dispositif de SPP spécifique pour les personnes ayant été exposées à l'amiante.

R6. Il est recommandé que ce dispositif soit coordonné à l'échelon régional par les organismes de protection sociale, en collaboration avec les différents acteurs (notamment centres de consultations de pathologie professionnelle [CCPP], centres d'examens de santé [CES], associations de défense des victimes de l'amiante, représentants des différentes spécialités médicales concernées). Une coordination nationale est également nécessaire avec les représentations nationales de ces acteurs et plusieurs structures nationales (Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles [RNV3P], Institut de veille sanitaire [InVS], Association nationale de défense des victimes de l'amiante [Andeva], sociétés savantes, etc.), notamment pour l'établissement de référentiels nationaux.

Les informations collectées dans le dispositif de SPP devront faire l'objet d'un traitement centralisé aux échelons régional et national.

R7. Les organismes de protection sociale délivrent une prise en charge pour le SPP selon une codification financière spécifique, permettant l'établissement de statistiques régulières, régionales et nationales, et la valorisation de l'activité.

R8. En l'absence actuelle d'un dispositif efficace de repérage des expositions préalablement à la cessation d'activité, il est recommandé d'informer tous les nouveaux retraités sur les risques liés à l'exposition professionnelle à l'amiante et sur les dispositifs de prise en charge, et de leur envoyer un questionnaire de repérage des expositions professionnelles. L'envoi de l'information et des questionnaires devra être fait soit à partir d'une structure centralisée, en collaboration avec ce dispositif régional, soit de manière coordonnée par le dispositif régional et les organismes de protection sociale eux-mêmes. Les questionnaires sont traités par une procédure uniformisée au niveau national pour sélectionner les sujets susceptibles d'avoir été exposés. Un rendez-vous est ensuite proposé aux sujets susceptibles d'avoir été exposés pour évaluer cette exposition.

R9. Cette évaluation devra être réalisée au cours d'une consultation spécialisée, par des acteurs au niveau départemental ou régional spécifiquement formés, afin de déterminer la valeur des paramètres clés de l'exposition : durée, date de début d'exposition (qui conditionne la latence), groupes d'exposition.

R10. L'évaluation de l'exposition est transmise à l'intéressé et à l'organisme de protection sociale concerné. L'organisme de protection sociale valide cette évaluation sur la base de critères établis nationalement, et prend contact avec l'intéressé pour lui proposer le suivi recommandé. Une information est également envoyée au médecin traitant du sujet.

R11. Il est proposé que les évaluations réalisées au cours de l'entretien soient faites dans le cadre du dispositif régional mentionné ci-dessus, associant les organismes de protection sociale et divers acteurs régionaux (notamment CCPP, CES, associations de défense des victimes de l'amiante).

3 Contenu du suivi post-professionnel « amiante »

R12. Il est recommandé de donner à chaque personne concernée une information complète lui permettant de choisir librement en toute connaissance de cause de réaliser ou non les examens qui lui sont proposés. Le sujet devra être informé sur les risques liés à son exposition à l'amiante, les pathologies qu'il est susceptible de développer, les examens qui sont proposés et spécifiquement l'examen TDM thoracique et la prise en charge des nodules pulmonaires isolés (cf. *infra*), et les bénéfices médicaux et sociaux qu'il peut en attendre.

R13. En cas de tabagisme actif, il est recommandé de proposer à chaque personne un sevrage tabagique.

R14. L'examen de référence recommandé pour le diagnostic des pathologies pleuro-pulmonaires non malignes associées à une exposition à l'amiante est l'examen TDM thoracique.

R15. En l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de bénéfice médical démontré à effectuer un dépistage par l'examen TDM thoracique des pathologies malignes (cancer broncho-pulmonaire [CBP] et mésothéliome) et non malignes (plaques pleurales, asbestose, fibrose de la plèvre viscérale) chez les sujets ayant été exposés à l'amiante.

Toutefois compte tenu du droit du sujet exposé à l'amiante de connaître son état de santé et de l'existence de dispositifs de réparation, un examen TDM thoracique est proposé dans le cadre du SPP selon les modalités fixées par les recommandations suivantes.

R16. La réalisation d'un examen TDM thoracique dans le cadre du SPP ne peut être proposée qu'après la délivrance au sujet d'une information spécifique sur l'examen TDM et

portant sur les résultats et bénéfices attendus, et sur les conséquences en termes de morbi-mortalité des explorations diagnostiques invasives qui pourraient découler des résultats de l'examen TDM thoracique. Ces informations devront être délivrées de manière compréhensible et adaptée au sujet, et faire l'objet d'un consentement écrit et signé.

R17. En l'état actuel de nos connaissances, la pratique d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ou d'une radiographie pulmonaire et les autres examens d'imagerie ne sont pas recommandés pour le dépistage des affections malignes ou non malignes associées à une exposition à l'amiante.

R18. La réalisation d'un examen TDM thoracique, après délivrance de l'information décrite ci-dessus, est proposée aux personnes ayant été exposées à l'amiante de manière active pendant une durée minimale cumulée de 1 an avec une latence minimale de 30 ans pour les expositions intermédiaires et 20 ans pour les expositions fortes³ (recommandation retenue au terme d'un vote au sein de la commission d'audition, avec 9 voix « pour » et 5 voix « contre » sur 14 votants).

R19. Si l'examen TDM thoracique initial est normal, il est recommandé, concernant la réalisation des examens TDM thoraciques suivants, une périodicité de 5 ans pour les expositions fortes à l'amiante et de 10 ans pour les autres expositions.

R20. Une visite médicale entre deux examens TDM thoraciques peut être demandée par le patient en cas d'apparition de signes cliniques respiratoires intercurrents, avec une prise en charge au titre du SPP.

R21. L'organisme de protection sociale reprend contact avec l'intéressé aux dates prévues selon la périodicité recommandée pour les examens TDM thoraciques afin de lui proposer de bénéficier de ceux-ci.

R22. Les résultats de l'examen TDM thoracique sont délivrés lors d'un entretien médical individuel avec le sujet au cours duquel toutes les informations nécessaires lui sont fournies concernant les anomalies découvertes et leurs éventuelles conséquences. Si nécessaire un suivi psychologique est proposé.

R23. Un accompagnement des sujets bénéficiant de ce SPP est recommandé. Il doit en particulier viser à s'assurer que le sujet dispose des informations nécessaires aux éventuelles démarches médico-légales.

R24. Compte tenu des éléments ci-dessus, la réalisation à titre individuel du bilan SPP devra être supervisée ou réalisée par une structure spécialisée de type CCPP travaillant en lien avec les médecins traitants, spécialistes pneumologues et radiologues. Il appartient donc aux structures intervenant dans le SPP d'en informer les sujets, conformément aux recommandations ci-dessus.

R25. Il est recommandé une réévaluation des recommandations précédentes dans un délai maximal de 5 ans, pour tenir compte de l'évolution des connaissances et de l'expérience acquise par leur mise en œuvre. En particulier, ces éléments devront être reconsidérés plus tôt pour le CBP s'il est démontré l'efficacité d'un dépistage de cette affection par les essais internationaux en cours.

³ La définition des catégories d'expositions professionnelles à l'amiante renvoie à celle de la conférence de consensus de 1999 :

Expositions fortes : expositions certaines, élevées, continues et d'une durée supérieure ou égale à 1 an ; exemples : activités professionnelles, entrant dans le cadre du secteur 1 et de leurs équivalents dans le secteur 3 (exemples : flocage, chantiers navals) ; expositions certaines, élevées, discontinues et d'une durée supérieure ou égale à 10 ans (exemples : mécaniciens rectifieurs de freins de poids lourds, tronçonnage de l'amiante-ciment).

Expositions intermédiaires : toutes les autres situations d'exposition professionnelle documentée. La majorité entre dans le cadre du secteur.

Expositions faibles : expositions certaines, faibles, discontinues et d'une durée supérieure ou égale à 10 ans (exemples : activités professionnelles, entrant dans le cadre du secteur 2 et de leurs équivalents dans le secteur 3 (exemples : flocage, chantiers navals) ; expositions certaines, faibles, continues et d'une durée supérieure ou égale à 10 ans (exemples : mécaniciens rectifieurs de freins de poids lourds, tronçonnage de l'amiante-ciment)).

4 Recommandations spécifiques sur la réalisation de l'examen TDM thoracique

R26. Des recommandations techniques de réalisation orientées vers les pathologies à détecter et visant à limiter la dose de rayons X délivrée et une standardisation de la lecture doivent être proposées pour les examens réalisés dans le cadre du SPP « amiante ».

R27. Les diagnostics de plaque(s) pleurale(s), de fibrose pleurale viscérale et d'asbestose doivent reposer sur des critères morphologiques et topographiques précis qui font l'objet d'une description sur le compte rendu permettant une conclusion non ambiguë.

R28. Une double lecture effectuée par des radiologues ayant satisfait aux exigences d'une formation appropriée est recommandée, et une 3^e lecture devra être faite par un expert en cas de discordance.

R29. Une information et une formation sont dispensées à l'ensemble des acteurs intervenant dans ce champ, et en particulier les médecins traitants, radiologues et pneumologues. Les informations dispensées visent à faire connaître ces recommandations, les dispositifs de prise en charge et les conseils devant être prodigués aux sujets.

5 Recommandations spécifiques concernant la recherche

R30. Il est recommandé de poursuivre les études de cohortes en cours (Espri, Spirale, ARDCO).

R31. Il est recommandé de centraliser les données issues du SPP à l'échelle régionale et nationale et de mettre en place un dispositif de suivi épidémiologique.

Plusieurs objectifs généraux apparaissent prioritaires :

- une meilleure caractérisation des expositions professionnelles à l'amiante dans la population générale, permettant de mieux définir les groupes à risque de pathologies associées à l'exposition professionnelle à l'amiante. Une attention particulière devra notamment être accordée à la définition des groupes d'exposition afin de mieux les préciser ;
- une meilleure connaissance des pathologies liées à l'amiante, en particulier le rôle pronostique éventuel des plaques pleurales vis-à-vis de la survenue du CBP et du mésothéliome ;
- une meilleure caractérisation du risque de CBP en fonction des données d'exposition ;
- une meilleure connaissance du dispositif de SPP lui-même et de ses effets : fonctionnement, notamment statistiques régionales et nationales sur le dispositif « amiante », apport pour les sujets, impact psychologique, reconnaissances en maladie professionnelle issues du dispositif, évaluations médico-économiques des procédures de suivi ;
- une évaluation de l'évolution des anomalies non malignes associées à une exposition à l'amiante en TDM thoracique, dans l'objectif de préciser la périodicité de cet examen.

R32. L'utilisation des marqueurs biologiques actuels n'est pas recommandée pour le dépistage du CBP ou du mésothéliome pleural malin dans le cadre du SPP « amiante ». Cependant, il est recommandé de favoriser l'évaluation des techniques biologiques innovantes au sein des cohortes de sujets exposés à l'amiante constituées au sein des différents projets de dépistage en France.

R33. Il est recommandé de financer des protocoles de recherche clinique visant à améliorer la prise en charge thérapeutique des mésothéliomes et l'étude des facteurs pronostiques au sein d'études multicentriques, y compris rétrospectives.

Programme de la réunion publique

Audition publique

Suivi post-professionnel
après exposition à l'amiante

Programme scientifique

19 janvier 2010

8h50-9h	Introduction	Dr G. Lefrand, Député M. F. Romaneix, Directeur, HAS
Session 1	État des lieux	
	Modérateurs : Pr M. Fournier - Dr J.P. Grignet	
9h-9h30	Les différentes pathologies pleuro-pulmonaires liées à l'amiante : définitions, épidémiologie et évolution	Pr J. Ameille
9h30-10h	Exposition à l'amiante et relations doses-effets (niveau, durée, nature des fibres)	Pr P. Brochard
10h-10h10	Les textes réglementaires français actuels : quels sont-ils ? Sont-ils adaptés ? Comment sont-ils appliqués ?	Dr N. Sandret
10h10-10h50	Les dispositifs pilotes existants du suivi post-professionnel	
	• Espace	Dr E. Imbernon
	• Spirale	Dr M. Carton
	• ESPri	Dr P. Rolland
	• SPPA	Dr E. Schorlé
10h50-11h20	<i>Discussion</i>	
11h20-11h35	<i>Pause</i>	

19 janvier 2010

Session 2	Populations et objectifs	
	Modérateurs : Dr J.M. Pauly, Mme M.J. Voisin	
11h35-12h05	Quelles sont les populations exposées ou ayant été exposées professionnellement à l'amiante et susceptibles d'être concernées par le suivi post-professionnel ? Comment les identifier ?	Dr M. Hery
12h05-12h15	<i>Discussion</i>	
12h15-12h45	Quels sont les objectifs du suivi post-professionnel, les bénéfices attendus et les risques possibles ?	
	• Quels sont les objectifs médicaux en termes de morbidité, mortalité et qualité de vie ?	Pr J.C. Dalphin
	• Quels sont les objectifs non médicaux individuels et collectifs ?	Pr M. Goldberg
12h45-13h	<i>Discussion</i>	
13h-14h15	<i>Déjeuner</i>	

Session 3 **Quels sont les outils pour le suivi post-professionnel, leurs modalités de réalisation, leurs performances, leurs limites et leurs bénéfices/risques**

Modérateurs : Pr J. Frija, Pr É. Lemarié

14h15-14h30	Examen clinique et épreuves fonctionnelles respiratoires	Pr E. Chailleux
14h30-15h05	Imagerie	
	• Radiographie de thorax et scanner	Pr G. Ferretti
	• IRM et Pet-Scan	Pr M.F. Carette
15h05-15h20	<i>Discussion</i>	
15h20-15h35	Les marqueurs biologiques	Pr G. Zalcman
15h35-15h45	Les marqueurs de l'exposition : analyses biométriologiques dans l'expectoration et le LBA - corps asbestosiques - fibres non gainées	Mme M.A. Billon-Galland
15h45-15h55	<i>Discussion</i>	
15h55-16h05	<i>Pause</i>	

Session 4 **Modalités et dispositifs du suivi post-professionnel**

Modérateurs : Pr G. Lasfargues, Dr E. Ricard

16h05-16h20	Les modalités et les dispositifs du suivi post-professionnel à l'étranger	Pr A. Bergeret
16h20-16h40	Quels outils doivent être utilisés pour le suivi post-professionnel ? Quel est le rythme de ce suivi ?	Pr M. Letourneux
16h40-16h55	Qui doit assurer le suivi, avec quelle organisation et quelle articulation suivi-post-exposition et suivi post-professionnel ?	Pr P. Frimat
16h55-17h10	Quels dispositifs de formation et d'information pour les professionnels de santé ?	Pr J.F. Caillard
17h10-17h25	Quels dispositifs d'information pour les travailleurs ayant été exposés professionnellement à l'amiante ?	Dr M. Pascual
17h25-17h45	<i>Discussion</i>	

Textes des experts

1 Session 1. État des lieux

Modérateurs : Pr Michel Fournier , Dr Jean-Pierre Grignet

1.1 Les différentes pathologies pleuro-pulmonaires liées à l'amiante : définitions, épidémiologie et évolution

Pr Jacques Ameille

AP-HP, Unité de pathologie professionnelle, hôpital Raymond-Poincaré, Garches,
Université de Versailles, Saint-Quentin-en-Yvelines

1. Les différentes pathologies pleuro-pulmonaires et leur spécificité vis-à-vis de l'amiante

L'amiante est susceptible d'induire des maladies du poumon et de la plèvre, bénignes ou cancéreuses (1-3). L'amiante est aussi un cancérogène avéré pour le péritoine, le larynx et l'ovaire, mais ces pathologies ne seront pas décrites dans ce document qui se limitera aux pathologies pleuro-pulmonaires.

1.1. Asbestose

L'asbestose est la fibrose pulmonaire induite par l'inhalation d'amiante. Les signes radiologiques de l'asbestose ne sont pas spécifiques. Les mêmes anomalies peuvent être observées dans d'autres maladies pulmonaires interstitielles, telles que la fibrose pulmonaire idiopathique (4) (*avis d'expert*). Une progression rapide des symptômes, des anomalies radiologiques et des altérations de la fonction respiratoire (trouble ventilatoire restrictif, altération du transfert de l'oxyde de carbone) évoque davantage une fibrose pulmonaire idiopathique qu'une asbestose (1) (*avis d'expert*). La présence de plaques pleurales est un élément de confirmation de la relation entre l'exposition à l'amiante et les anomalies parenchymateuses. C'est donc sur la conjonction de données d'exposition (anamnestiques, métrologiques ou biométrologiques) et de données radiologiques, que le diagnostic d'asbestose peut être posé (3) (*avis d'expert*).

Sur une radiographie thoracique standard, l'asbestose est caractérisée par des opacités interstitielles irrégulières, prédominant généralement au niveau des bases pulmonaires. Au fur et à mesure de son aggravation, les opacités interstitielles deviennent plus denses et s'étendent également à la partie moyenne des champs pulmonaires, demeurant bilatérales et grossièrement symétriques. L'atteinte préférentielle des lobes supérieurs, inhabituelle, a cependant été décrite (5, 6). Afin de permettre une standardisation de l'interprétation des radiographies à des fins épidémiologiques, une classification internationale des images de pneumoconioses a été élaborée par le Bureau international du travail (BIT) et actualisée en 2000 (7). Dans les études épidémiologiques, une densité $\geq 1/0$ des petites opacités pneumoconiotiques irrégulières est généralement utilisée comme seuil pour retenir le diagnostic d'asbestose. Cependant des petites opacités de densité $\geq 1/0$ peuvent être observées dans des populations non exposées aux poussières, avec des prévalences rapportées variant de 0,2 % à 11,7 % (8). Inversement, 10 % à 20 % des cas histologiquement confirmés d'asbestose ne s'accompagnent pas de signes radiographiques de fibrose pulmonaire (9, 10) (*niveau de preuve 4*).

La tomodensitométrie (TDM) thoracique est un outil diagnostique beaucoup plus sensible et spécifique que la radiographie thoracique (11-16) (*niveau de preuve 2*). La sémiologie tomodensitométrique de l'asbestose comprend : les lignes septales ; les images micronodulaires sous pleurales (« *dotlike lesions* »), parmi d'autres opacités intralobulaires ;

les lignes courbes sous-pleurales ; les opacités en verre dépoli ; et les opacités en « rayon de miel » (17-20). Toutes les anomalies ont une distribution périphérique et postéro-basale prédominante, mais peuvent s'étendre progressivement à d'autres parties du poumon. Les bandes parenchymateuses ont parfois été décrites parmi les images constitutives de l'asbestose radiologique. Elles sont aujourd'hui davantage considérées comme des manifestations parenchymateuses localisées, associées à une atteinte de la plèvre viscérale (21).

L'influence du tabagisme sur la sévérité de l'asbestose est controversée. Certaines études n'ont démontré aucune interaction (22, 23). D'autres travaux sont en faveur d'un rôle aggravant du tabagisme (24, 25), qui pourrait s'expliquer par une diminution de la clairance des fibres d'amiante chez les fumeurs (*niveau de preuve 4*).

1.2. Les maladies pleurales non cancéreuses liées à l'amiante

Les maladies pleurales bénignes liées à l'amiante peuvent concerner les deux feuillets de la plèvre : le feuillet pariétal, réalisant des plaques pleurales, et le feuillet viscéral, à type de pleurésie bénigne et de fibrose. Les atélectasies par enroulement et les bandes parenchymateuses, qui sont actuellement considérées comme une conséquence de l'atteinte de la plèvre viscérale, seront pour cette raison décrites dans ce paragraphe. D'un point de vue clinique, il est important de distinguer les plaques pleurales des fibroses de la plèvre viscérale. En effet, ces deux pathologies n'ont pas le même retentissement clinique et fonctionnel (26) (*niveau de preuve 4*). De plus, elles résultent probablement d'expositions à l'amiante de niveaux différents. Elles ont par conséquent des implications pronostiques différentes. Les différentes lésions pleurales bénignes de l'amiante peuvent être associées diversement chez un même individu et être observées, soit simultanément, soit successivement dans le temps (*niveau de preuve 4*).

1.2.1. Plaques pleurales

Les plaques pleurales sont des plages circonscrites de tissu conjonctif, riches en collagène et pauvres en cellules, recouvertes par une couche de cellules mésothéliales normales. Il n'existe pas d'adhérences à la plèvre viscérale. De couleur blanche, ivoire, ou gris perle, elles siègent presque exclusivement sur le feuillet pariétal de la plèvre (27-30). Néanmoins, des plaques du feuillet viscéral ont été décrites au niveau des scissures interlobaires. L'épaisseur des plaques varie de quelques millimètres à un centimètre, rarement davantage (31-32) (*niveau de preuve 4*). Les plaques pleurales sont le plus souvent bilatérales et sont généralement asymétriques. Elles siègent avec prédilection sur la paroi thoracique antérolatérale, entre la 3^e et la 5^e côte, sur la paroi thoracique postérieure et latérale entre la 6^e et la 9^e côte, et sur le diaphragme, dans sa position centrale, à la jonction musculo-tendineuse, plus rarement sur la plèvre médiastinale. Les sommets et les sinus costo-diaphragmatiques sont classiquement épargnés (*avis d'expert*).

Sur une radiographie thoracique en incidence postéro-antérieure, les plaques vues de profil (incidence tangentielle du faisceau de rayons X) apparaissent sous la forme d'une opacité allongée, aux marges parfois abruptes, de densité hydrique, grossièrement parallèle à la paroi latérale du thorax et adjacente au bord interne des côtes. Vues en face (incidence perpendiculaire du faisceau de rayons X), les plaques pleurales apparaissent comme des ombres mal définies, de contours souvent irréguliers (en « carte géographique »), de densité moindre que les plaques vues de profil, sauf en cas de calcification.

L'examen TDM thoracique est un outil plus sensible et plus spécifique que la radiographie thoracique pour la détection des plaques pleurales (11-16), comme pour celle de l'asbestose. En tomодensitométrie, les plaques sont caractérisées par des surélévations quadrangulaires en plateau, siégeant à l'interface pleuro-pulmonaire, à bords nets et abrupts, de densité tissulaire ou calcique, situées au-dessous d'une ligne horizontale passant par le bord supérieur de la crosse de l'aorte, séparées des côtes sous-jacentes ou

des parties molles extrapleurales par une fine couche de graisse (21, 33, 34) (*avis d'expert*). Le poumon en regard de la plaque pleurale est habituellement normal, sauf en cas de plaques pleurales épaisses où peuvent être observées, strictement en regard, quelques images interstitielles limitées qui ne doivent pas être mises sur le compte d'une asbestose (34).

En dehors de l'amiante, les seules causes professionnelles ou environnementales de plaques pleurales identifiées sont d'autres fibres minérales, les fibres céramiques réfractaires (35) et l'érionite (36) (*niveau de preuve 4*). Il faut noter toutefois que la responsabilité des fibres céramiques réfractaires a été mise en cause uniquement sur la base de résultats radiographiques. Certaines études ont montré une prévalence de plaques pleurales plus importante chez des sujets exposés à l'amiante fumeurs que chez des sujets exposés à l'amiante non fumeurs, mais ce point demeure controversé (37-39).

1.2.2. Pleurésies bénignes

Les pleurésies bénignes de l'amiante, décrites pour la première fois en 1964 (40), ont fait l'objet de plusieurs publications ultérieures (41-43). Le diagnostic de pleurésie bénigne liée à l'amiante est un diagnostic d'élimination. Les principaux critères diagnostiques sont une exposition documentée à l'amiante, l'absence d'autre cause identifiée de pleurésie, et l'absence de développement de mésothéliome pleural dans les 3 années qui suivent la découverte de l'épanchement (43) (*avis d'expert*). Elles sont le plus souvent asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, mais parfois aussi récidivantes

1.2.3. Fibrose de la plèvre viscérale et atélectasie par enroulement

Les épaississements de la plèvre viscérale sont souvent également appelés épaississements pleuraux diffus. Ce terme ambigu doit être compris dans le sens d'une diffusion viscéro-pariétale et non d'une diffusion en étendue (3). La fibrose de la plèvre viscérale s'accompagne en effet d'une symphyse secondaire des deux feuillets pleuraux. Elle traduit le plus souvent des séquelles d'une pleurésie bénigne de l'amiante, mais pourrait aussi résulter de l'extension à la plèvre viscérale d'une fibrose pulmonaire (44) (*avis d'expert*). Sur le plan histologique, l'épaississement fibreux est constitué de tissu collagène dense et de cellules inflammatoires, avec parfois des dépôts de fibrine à la surface du tissu collagène (27). Des adhérences entre la plèvre et la paroi thoracique sont fréquemment observées. Des bandes de tissu fibreux pénétrant le tissu pulmonaire (bandes parenchymateuses) et des atélectasies par enroulement sont fréquemment associées à la fibrose de la plèvre viscérale.

Pendant longtemps, les critères radiographiques proposés pour distinguer les plaques pleurales et les épaississements de la plèvre viscérale sont demeurés hétérogènes et imprécis. Des critères dimensionnels ont été proposés (45), mais le comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique, reflet d'un épanchement pleural antérieur, est un signe plus pertinent (26, 46). La version 2000 de la classification BIT des radiographies de pneumoconioses a adopté ce critère (7). Sur la radiographie thoracique, la fibrose de la plèvre viscérale est donc caractérisée par un épaississement de l'interface pleuro-pulmonaire, en continuité avec un comblement du cul-de-sac pleural.

En TDM, Lynch et coll. (47) ont proposé des critères dimensionnels pour définir l'épaississement pleural diffus : épaississement de plus de 3 millimètres, sur une hauteur crânio-caudale d'au moins 8 centimètres et une largeur axiale d'au moins 5 centimètres. Suite aux travaux de Gevenois et coll. (21), la définition qui prévaut pour la fibrose de la plèvre viscérale, d'ailleurs reprise dans le tableau 30 des maladies professionnelles, est celle d'un épaississement pleural, quelles qu'en soient l'étendue et l'épaisseur, lorsqu'il est associé à un retentissement parenchymateux à type de bandes parenchymateuses souvent ramifiées (images en pied de corneille) ou d'atélectasie(s) par enroulement, situées au contact de l'épaississement. Les atélectasies par enroulement sont une forme de collapsus

pulmonaire dû à l'enroulement passif d'une partie du poumon autour d'une poche pleurale créée par l'invagination de la plèvre viscérale au décours d'un épanchement pleural. En tomodynamométrie, l'atélectasie par enroulement apparaît comme une opacité arrondie ou ovalaire, située au contact d'une plèvre épaissie, avec interposition partielle du poumon entre la plèvre et la masse, associée à une perte de volume du parenchyme pulmonaire adjacent. Le signe de la « queue de comète » qui correspond à l'incurvation du pédicule broncho-vasculaire vers l'atélectasie est particulièrement évocateur du diagnostic (47, 48).

La fibrose de la plèvre viscérale est fréquemment associée à des douleurs thoraciques et à des altérations de la fonction respiratoire à type de trouble ventilatoire restrictif (26, 49) (*niveau de preuve 4*). Elle peut être observée dans les suites de pleurésies de causes multiples et n'est donc pas spécifique d'une exposition à l'amiante (*avis d'expert*).

1.3. Les cancers thoraciques

1.3.1. Mésothéliome pleural

Il s'agit de la tumeur primitive pleurale la plus fréquente. Les éléments cliniques et diagnostiques du mésothéliome pleural ont été précisés dans le cadre d'une récente conférence d'experts organisée par la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et ne seront pas détaillés dans ce document (50, 51).

L'amiante est de très loin le principal facteur étiologique du mésothéliome (*niveau de preuve 2*) mais d'autres facteurs étiologiques sont connus ou suspectés. Le rôle des fibres d'érionite (zéolite) est clairement établi (*niveau de preuve 2*) ; les expositions environnementales à cette fibre en Turquie sont responsables des taux de mésothéliome les plus importants observés chez l'homme (52). Une autre fibre naturelle, la fluoro-édénite, est suspectée (53). Les fibres céramiques réfractaires sont également suspectées d'être cancérigènes, sur la base de données expérimentales (54). La responsabilité des radiations ionisantes a été évoquée, à partir de séries cliniques objectivant des mésothéliomes après radiothérapie pour un premier cancer (55-57), ou chez les personnes ayant reçu du Thorotrast, utilisé dans les années 30 à 50 pour les angiographies cérébrales (58, 59). Le virus SV40 (*simian virus*), dont le pouvoir tumorigène est démontré expérimentalement, qui a pu contaminer des vaccins contre la poliomyélite dans les années 1955-1963, a été évoqué comme agent étiologique potentiel. Ne sont cependant pas retenus aujourd'hui d'arguments suffisants pour conclure à une relation causale entre l'exposition à ce virus et la survenue de cancer (60-62). Aucun rôle du tabac n'a été démontré dans la genèse du mésothéliome (*niveau de preuve 2*).

1.3.2. Cancer broncho-pulmonaire (CBP)

L'amiante est le principal facteur de risque professionnel du CBP (63) (*niveau de preuve 2*). En l'absence de spécificité clinique, radiologique ou histologique, l'imputation d'un cas de CBP à l'amiante, au niveau individuel, ne peut reposer sur des certitudes. La présence de plaques pleurales ou d'une asbestose constitue un élément d'orientation étiologique indirect. Cependant les éléments déterminants dans l'évaluation de la plausibilité d'une relation causale entre une exposition professionnelle à l'amiante et un cancer du poumon, sont l'existence même d'une telle exposition, sa durée et son niveau estimé (64) (*avis d'expert*).

Les données épidémiologiques disponibles montrent que l'exposition à l'amiante augmente le risque de cancer chez les fumeurs comme chez les non-fumeurs (*niveau de preuve 2*). Elles montrent également qu'il existe une interaction entre l'amiante et le tabac, mieux décrite par un modèle multiplicatif que par un modèle simplement additif dans plusieurs études (65-66). Une revue récente de la littérature a cependant conclu à une relation intermédiaire entre ces deux modèles (67).

2. Épidémiologie

Le problème des relations doses-effets et celui des seuils, abordés dans une autre présentation, ne seront pas traités.

Le dénombrement des maladies professionnelles déclarées et reconnues par le régime général de la Sécurité sociale (68) montre une tendance à la diminution du nombre des maladies indemnisées au titre du tableau 30, depuis 2005, et une stabilité du nombre de CBP reconnus au titre du tableau 30 bis (tableau 1). Les lésions pleurales bénignes – plaques pleurales et épaissements de la plèvre viscérale – représentent plus de 80 % des maladies indemnisées au titre du tableau 30.

2.1. Asbestose

Une durée d'une vingtaine d'année est habituellement observée entre le début de l'exposition et les premières anomalies cliniques ou radiologiques (69-71) (*niveau de preuve 3*). Cependant, des périodes de latence plus courtes sont possibles lorsque les expositions professionnelles sont particulièrement intenses.

Les cas diagnostiqués actuellement par examen radiographique sont le plus souvent caractérisés par de faibles scores radiologiques (71) (*niveau de preuve 3*). La prévalence des asbestoses dans les études comportant un examen TDM thoracique est de l'ordre de quelques pour cent, y compris dans des cohortes fortement exposées (72-79) (tableau 2). La prévalence de l'asbestose est corrélée à la fois à l'exposition cumulée et au temps écoulé depuis le début de l'exposition (78) (*niveau de preuve 3*). Bien que l'asbestose ait été récemment rapportée comme la plus fréquente des pneumoconioses mentionnées sur les certificats de décès aux États-Unis (80), et que des modélisations basées sur la consommation d'amiante aux USA ne font pas envisager de décroissance de la mortalité par asbestose dans les prochaines années (81), la fréquence et la gravité de la maladie semblent en diminution dans la plupart des pays industrialisés, du fait du renforcement des mesures de prévention (*niveau de preuve 4*).

2.2. Plaques pleurales

Il est généralement admis que le temps de latence des plaques pleurales est rarement inférieur à 15 ans (82, 83) (*niveau de preuve 2*). Les plaques endémiques observées chez les habitants exposés à l'amiante dès leur naissance ne sont d'ailleurs habituellement détectées qu'à partir d'un âge de 15 à 25 ans (31). Des épaissements pleuraux ont cependant été rapportés dans une cohorte de mineurs de crocidolite australiens, moins de 15 ans après le début de l'exposition (84). Le temps de latence pourrait être inversement proportionnel à l'intensité de l'exposition (*avis d'expert*). La plupart des études radiographiques montrent que la prévalence des anomalies pleurales est corrélée au temps écoulé depuis le début de l'exposition. Dans une cohorte d'ouvriers exposés de façon brève à l'amosite, une analyse multivariée a montré que le temps de latence était la variable la mieux corrélée aux anomalies pleurales (85). Deux études récentes, reposant sur des examens TDM thoraciques et concernant un grand nombre de sujets, ont mis en évidence que le temps écoulé depuis le début de l'exposition à l'amiante et l'exposition cumulée sont deux variables, significativement et indépendamment associées, à la prévalence des plaques pleurales (77, 78) (*niveau de preuve 2*).

Les plaques pleurales sont de très loin les manifestations pathologiques liées à l'amiante les plus fréquentes (*niveau de preuve 2*). Les prévalences de plaques pleurales chez les travailleurs exposés à l'amiante, rapportées dans la littérature, varient considérablement en fonction des caractéristiques de l'exposition, du temps écoulé par rapport au début de l'exposition et des outils diagnostiques utilisés. Des prévalences pouvant atteindre 60 % ont été décrites dans des populations de travailleurs très fortement exposés investiguées par des radiographies pulmonaires (82). Il existe encore assez peu d'études de prévalence dont les données s'appuient sur des examens TDM thoraciques (72-79). Les principaux résultats de ces études sont résumés au tableau 2. La prévalence peut atteindre 70 % dans des populations fortement exposées. Dans les populations faiblement exposées, la prévalence est beaucoup plus faible et il existe une médiocre concordance diagnostique entre les lecteurs (74, 76) (*niveau de preuve 4*).

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'études correctement construites permettant d'évaluer l'incidence des plaques pleurales dans des populations bien caractérisées. Järvholm a élaboré un modèle mathématique permettant de décrire la relation entre l'incidence des plaques pleurales et l'exposition à l'amiante, validé dans une cohorte d'ouvriers de chantier naval (86). Ce modèle prend en compte à la fois l'exposition cumulée, la latence et le temps écoulé depuis le début de l'exposition, selon la formule : $I = K (t - w)^a$, où t est le temps écoulé depuis le début de l'exposition, K une valeur dépendant de l'exposition cumulée, w une période de latence de l'ordre de 13 ans, et a une constante approximativement égale à 0,4. L'application de ce modèle a conduit Paris et coll. (77) à proposer une estimation d'augmentation annuelle de l'incidence des plaques pleurales allant de 0,8 % par an, 10 ans après le début de l'exposition, à 2,4 % par an, 30 ans après le début de l'exposition, pour une exposition moyenne de 1f/ml (*niveau de preuve 4*).

2.3. Pleurésies bénignes et fibrose de la plèvre viscérale

Le temps de latence moyen des pleurésies bénignes de l'amiante est de l'ordre de 30 ans, mais des pleurésies attribuées à l'amiante ont été décrites moins de 10 ans après le début de l'exposition (43) (*niveau de preuve 4*).

Les fibroses de la plèvre viscérale sont beaucoup moins fréquentes que les plaques pleurales (tableau 1) (*niveau de preuve 2*). Ainsi, dans une cohorte de 18 943 ouvriers et retraités finlandais du bâtiment, des chantiers navals et de l'industrie de l'amiante, des plaques pleurales radiographiques ont été observées chez 27 % des sujets, alors que les épaissements de la plèvre viscérale étaient rapportés dans seulement 7 % des cas (69).

2.4. Mésothéliome pleural

Le temps de latence moyen du mésothéliome pleural est de l'ordre de 40 ans (87) (*niveau de preuve 2*). Dans une série de 1 690 cas, la période de latence était supérieure à 15 ans dans 99 % des cas (88). Les incidences annuelles rapportées du mésothéliome pleural varient de 7 par million au Japon à 40 par million en Australie (89). En France, un programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) a été mis en place en 1998 (90). Il concerne désormais 23 départements et vise à l'exhaustivité. Il comporte une validation anatomopathologique de tous les cas signalés. Les incidences en France sont estimées entre 18 et 23 par million chez l'homme, et entre 4,0 et 5,4 par million chez la femme. En 1998, le nombre de cas incidents a été évalué dans une fourchette de 660 à 761 cas (127 à 146 cas féminins, 533 à 615 cas masculins). Par la confrontation des données d'exposition à l'amiante chez les cas et chez des témoins tirés au sort, le PNSM a permis d'estimer la fraction de risque attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante. Le chiffre retenu est de 83,2 % chez les hommes et de 38,4 % chez la femme (90) (*niveau de preuve 3*). Des estimations très proches ont été faites en Grande-Bretagne (91), respectivement 85 % et 22 % pour les expositions professionnelles (86 % et 38 % pour l'ensemble des expositions à l'amiante, incluant les expositions domestiques et environnementales). La faible proportion de mésothéliomes attribuables à l'amiante chez la femme mérite des investigations complémentaires à la recherche d'expositions occultes et/ou d'autres facteurs étiologiques (92).

Plusieurs prévisions concernant l'évolution de l'incidence du mésothéliome, basées sur des modèles mathématiques, prenant en compte le long temps de latence de la maladie et l'évolution des consommations d'amiante dans le temps, ont annoncé des augmentations, au-delà de 2015, dans de nombreux pays (93-96). Cependant, des données récentes objectivent un pic d'incidence plus précoce et vraisemblablement moins élevé que prévu dans plusieurs pays (97-103). En France, les données des registres de cancer du réseau Francim, confirmées par celles du PNSM, montrent une stabilisation de l'incidence des cancers primitifs de la plèvre, voire une légère régression sur la période 2000-2005 chez l'homme, et une légère progression chez la femme (104).

2.5. Cancer broncho-pulmonaire

De nombreuses études ont évalué la fraction de risque de CBP attribuable à l'amiante. Les chiffres publiés varient de 2 % à 50 % chez l'homme, en fonction de la distribution des expositions à l'amiante dans les populations étudiées et du mode d'évaluation de ces expositions dans les populations considérées. En 1996, le groupe d'expertise collective de l'Inserm, retenant l'hypothèse d'une fraction de risque attribuable de 5,7 %, évaluait à 1 200 le nombre annuel de décès par CBP attribuables à l'amiante en France (64). En 2003, sur la base de publications situant la fraction de risque attribuable entre 10 % et 20 % (105), le département santé-travail de l'Institut de veille sanitaire a estimé que le nombre de décès annuels par CBP attribuables à l'amiante variait entre 2 086 et 4 172 chez les hommes (106). S'appuyant sur des estimations de risque relatif identiques, mais sur des fréquences d'exposition - et par conséquent des fractions de risque attribuable - plus faibles, un rapport de l'Académie nationale de médecine, de l'Académie des sciences, de l'Institut de France, du Centre international de recherche sur le cancer, et de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, a pour sa part évalué l'incidence du CBP lié à l'amiante à 969 cas chez l'homme (862 décès) et 133 cas (108 décès) chez la femme en 2000 (107).

3. Évolution des pathologies bénignes et relations entre ces pathologies et les cancers thoraciques

3.1. Évolution de l'asbestose et des plaques pleurales

Plusieurs études longitudinales ont montré que les anomalies radiologiques d'asbestose peuvent progresser, même après arrêt de l'exposition (85, 108, 109) (*niveau de preuve 2*). La progression est d'autant plus fréquente que les niveaux d'exposition passés sont plus importants (85, 110-113) (*niveau de preuve 2*).

Peu de données sont disponibles concernant l'évolution dans le temps des plaques pleurales. Une étude ancienne portant sur des anciens mineurs de crocidolite (mine de Wittenoom en Australie) n'a pas montré de progression des images pleurales au-delà d'une période de 15 ans après leur apparition (84) (*niveau de preuve 4*). L'évolution la plus habituelle, après une période d'augmentation en taille et/ou en étendue, est une stabilisation avec éventuellement une calcification progressive (*avis d'expert*).

3.2. Relations entre pathologies bénignes et cancers thoraciques

L'analyse des relations entre les pathologies bénignes de l'amiante – asbestose ou plaques pleurales – et le risque de survenue d'un cancer thoracique a longtemps fait l'objet de résultats et/ou d'interprétations contradictoires (114).

3.2.1. Relations entre asbestose et CBP

L'hypothèse selon laquelle, parmi les sujets exposés à l'amiante, un risque accru de CBP n'est observable que lorsqu'il existe une asbestose, a longtemps prévalu, étayée en particulier par les résultats d'une étude de cohorte d'ouvriers de fabrication d'amiante-ciment (115). Dans cette cohorte, il n'a pas été observé d'excès de mortalité par CBP chez les sujets dont la radiographie thoracique était normale (petites opacités de densité 0/0 dans la classification internationale du BIT des radiographies de pneumoconioses), alors que, chez les sujets ayant des petites opacités de densité $\geq 1/0$, le ratio standardisé de mortalité était significativement augmenté.

De nombreuses données publiées à partir des années 90 ont infirmé cette hypothèse (116-119). L'étude la plus récente concerne une population de 2 089 sujets exposés professionnellement à l'amiante, sans signes radiographiques d'asbestose (petites opacités de densité $< 1/0$), issue de la cohorte nord-américaine constituée pour l'évaluation d'un programme de prévention du CBP par le bêta-carotène et le rétinol (programme CARET). Une augmentation significative du risque relatif de CBP a été observée dans cette population, ainsi qu'une relation entre la durée de l'exposition et le risque de CBP (119). Un autre argument contre l'existence d'un lien nécessaire entre asbestose et CBP est l'observation d'un excès de risque de CBP pour des niveaux d'exposition cumulée à

l'amiante faibles, inférieurs à ceux estimés nécessaires pour le développement d'une asbestose (66, 120-122). Les données épidémiologiques recueillies au cours des dernières années (tableau 3) montrent donc qu'il existe une relation significative entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le risque de CBP, même en l'absence de signes radiographiques d'asbestose (*niveau de preuve 2*). Cependant, aucune étude publiée ne s'est appuyée sur des données tomodensitométriques, ou anatomopathologiques.

Si l'asbestose n'est pas une étape obligée du processus de cancérogenèse, elle contribue néanmoins à un risque de CBP plus élevé que celui conféré par le seul niveau d'exposition cumulée à l'amiante. Dans l'étude de Hughes et Weill déjà citée (115), après ajustement sur le tabagisme et l'exposition cumulée à l'amiante, les sujets ayant des petites opacités de densité $> 1/0$ ont un risque de CBP significativement plus élevé que les autres. Une étude récente (123), portant sur 1 196 anciens travailleurs de la mine de crocidolite de Wittenoom et 792 anciens résidents de la ville, montre qu'après ajustement sur le tabac, l'âge et l'exposition à l'amiante, le risque relatif de CBP est plus grand lorsqu'il existe des signes radiographiques de fibrose pulmonaire, RR = 1,96 (IC 95 % : 1,09-3,46). L'évolutivité de l'asbestose pourrait également être associée à un risque majoré de CBP, indépendamment de l'exposition cumulée à l'amiante, comme le suggèrent les résultats d'une étude prospective finlandaise (124) (*niveau de preuve 4*).

3.2.2. Relation entre plaques pleurales et CBP

Le risque de développer un CBP est plus élevé chez les sujets exposés à l'amiante et porteurs de plaques pleurales que dans la population générale (tableau 4) (*niveau de preuve 2*). En regroupant les résultats de 6 cohortes analysées préalablement dans une publication de Weiss (125), le groupe d'expertise collective mis en place par l'INSERM (64) a comptabilisé chez les sujets présentant des plaques pleurales radiographiques un total de 83 décès par CBP pour 53,9 attendus, soit un SMR significativement augmenté : SMR = 1,5 (IC 95 % : 1,2-1,9).

En Finlande, un risque significativement augmenté de CBP a également été observé dans une cohorte de 4 887 sujets présentant une pathologie pleurale bénigne reconnue comme maladie professionnelle, suivis de façon prospective par l'intermédiaire du registre national des cancers : ratio standardisé d'incidence = 1,3 (IC 95 % : 1,0-1,8) (126).

Il convient toutefois de souligner que ces études souffrent toutes des limites de sensibilité et spécificité d'une imagerie uniquement radiographique et non pas tomodensitométrique.

Une question importante reste encore sans réponse : à exposition identique à l'amiante, l'existence de plaques pleurales confère-t-elle un risque additionnel de développer un CBP ? Dans la sous-cohorte déjà citée de 2 089 sujets exposés à l'amiante, indemnes de signes radiographiques d'asbestose, issue du programme CARET (119), le risque de CBP était presque doublé chez les sujets dont la radiographie thoracique montrait des anomalies pleurales (épaississements pleuraux bilatéraux ou plaques), comparativement aux sujets sans anomalies pleurales (RR = 1,91 ; IC 95 % : 1,25-2,92), après ajustement sur l'âge, le tabagisme et la durée d'exposition à l'amiante. Toutefois, cette étude ne comporte pas d'information sur l'exposition cumulée à l'amiante. Dans la discussion de l'article, les auteurs admettent d'ailleurs n'avoir pas d'autre explication pour ce constat que la vraisemblance que les sujets ayant des plaques pleurales ont été en moyenne plus exposés que les autres.

Seule une étude prospective comparant l'incidence du CBP dans un groupe de sujets exposés à l'amiante ayant des plaques pleurales prouvées par un examen tomodensitométrique thoracique, et dans un groupe témoin constitué de sujets indemnes de plaques pleurales, avec ajustement sur l'exposition cumulée à l'amiante, l'âge et le tabagisme, en l'absence de fibrose pulmonaire, permettra de répondre à la question posée. Cela fait partie des objectifs du suivi de la cohorte constituée à la faveur du dispositif interrégional de SPPA.

3.2.3. Relations entre plaques pleurales, asbestose et mésothéliome

Plusieurs publications témoignent d'un excès de risque de mésothéliome associé à la présence de plaques pleurales (tableau 5) (*niveau de preuve 2*).

Dans la mesure où les plaques pleurales reflètent très fréquemment une exposition passée à l'amiante, professionnelle ou environnementale, il est logique qu'elles soient associées à un risque augmenté de mésothéliome, dont le développement est associé aux mêmes expositions. Dans une cohorte de 1 988 anciens mineurs de crocidolite de Wittenoom (Australie) ou résidents de cette ville, après ajustement sur le temps écoulé depuis le début de l'exposition, l'exposition cumulée et l'âge, il n'a pas été observé d'association entre l'existence d'épaississements pleuraux et le risque de mésothéliome pleural, ni d'association entre l'existence d'une asbestose (petites opacités de densité $\geq 1/0$) et le risque de mésothéliome pleural (127) (*niveau de preuve 2*). Les résultats sont en faveur de l'hypothèse d'une cause commune sans interaction (128).

3.2.4. Synthèse

Sur la base d'études radiographiques, il ressort que l'asbestose n'est pas une étape intermédiaire obligée dans le processus de cancérogenèse pulmonaire, mais qu'en revanche, à exposition cumulée identique à l'amiante, l'asbestose majore le risque de CBP (*niveau de preuve 2*). Il apparaît également que les plaques pleurales sont associées à un risque accru de CBP et de mésothéliome, comparativement au risque de la population générale (*niveau de preuve 2*). Cependant, à exposition cumulée identique à l'amiante, il n'est pas établi que la présence de plaques pleurales confère un risque majoré de développement d'un cancer thoracique (*avis d'expert*).

Références bibliographiques

1. American Thoracic Society Documents. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos, *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 691-715.
2. Ameille (J.), Brochard (P.), Pairon (J.-C.) *Amiante et pathologie professionnelle*, Éditions Masson, 2000, 188 p.
3. Letourneux (M.), Paris (C.), Pommier De Santi (P.), Clin (B.), Marquignon (M.-F.), Galateau-Sallé (F.), *Affections pleuro-pulmonaires bénignes liées à l'amiante*, *Rev Mal Respir.* 2007 ;24 :1299-1313.
4. Copley (S. J.), Wells (A. U.), Sivakumaran (P.) et al., *Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis : comparison of thin-section CT features*, *Radiology* 2003 ; 229 :731-736.
5. Green (R. A.), Dimcheff (D. G.), *Massive bilateral upper lobe fibrosis secondary to asbestos exposure*, *Chest* 1974 ; 65 :52-55.
6. Hillerdal (G.), *Pleural and parenchymal fibrosis mainly affecting the upper lung lobes in persons exposed to asbestos*, *Respir Med* 1990 ; 84 :129-134.
7. "International Labour Office. Guidelines for the use of the ILO classification of radiographs of pneumoconiosis, revised edition 2000", International Labour Office Occupational Safety and Health series n° 22, Geneva ILO 2002.
8. Meyer (J. D.), Islam (S. S.), Ducatman (A. M.), McCunney (R. J.), *Prevalence of small lung opacities in populations unexposed to dusts. A literature analysis*, *Chest* 1997 ; 111 :404-410.
9. Rockoff (S. D.), Schwartz (A.), *Roentgenographic underestimation of early asbestosis by International Labor Organization classification. Analysis of data and probabilities*, *Chest* 1988 ; 93 :1088-1091.
10. Geffer (W. B.), Conant (E. F.), *Issues and controversies in the plain-film diagnosis of asbestos-related disorders in the chest*. *J Thorac Imaging* 1988 ; 3 :11-28.
11. Gevenois (P. A.), De Vuyst (P.), Dedeire (S.), Cosaert (J.), Vande Weyer (R.), Struyven (J.) *Conventional and high-resolution CT in asymptomatic asbestos-exposed workers*, *Acta Radiologica* 1994 ; 35 :226 –229.
12. Aberle (D. R.), Gamsu (G.), Ray (C. S.), *High-resolution CT of benign asbestos-related diseases : clinical and radiographic correlation*. *AJR* 1988 ; 151 :883 –891.
13. Neri (S.), Antonelli (A.), Falashi (F.) Boraschi (P.), Baschieri (L.), *Findings from high-resolution computed tomography of the lung and pleura of symptom free workers exposed to amosite who had normal chest radiographs and pulmonary function tests*, *Occup Environ Med* 1994 ; 51 :239-243.
14. Staples (C. A.), Gamsu (G.), Ray (C. S.), Webb (W. R.), *High resolution computed tomography and lung function in asbestos-exposed workers with normal chest radiographs*, *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 1502-1508.
15. Friedman (A. C.), Fiel (S. B), Fisher (M. S.), Rodecki (P. D.), Lev-Toaff (A. S.), Caroline (D. F.), *Asbestos-related pleural disease and asbestosis : a comparison of CT and chest radiography*, *AJR* 1988 ;150 :269-275.
16. Aberle (D. R.), Gamsu (G.), Ray (C. S.), Feuerstein (I. M), *Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis : detection with high-resolution CT*, *Radiology* 1988 ; 166 :729-734.
17. Copley (S), *Asbestosis*. In : Gevenois PA DVP, editor. *Imaging of Occupational and Environmental Disorders of the Chest*, Berlin Heidelberg : Springer ; 2006. p 207-221.
18. Al-Jarad (N.), Strickland (B.), Pearson (M. C.), Rubens (M. B.), Rudd (R. M.), *High resolution computed tomographic assessment of asbestosis and cryptogenic fibrosing alveolitis : a comparative study*, *Thorax* 1992 ; 47 :645-650.
19. Akira (M.), Yamamoto (S.), Yokoyama (K.), Kita (N.), Morinaga (K.), Higashihara (T.), Kozuka (T.), *Asbestosis : high-resolution CT-pathologic correlation*. *Radiology* 1990 ; 176 :389-394.
20. Webb (W. R.), Müller N. L.), Naidich (D. P.), "Chapter 4, Diseases characterized primarily by linear and reticular opacities", dans : *High-resolution CT of the Lung*, 3rd ed, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001, p. 236-251.
21. Gevenois (P.), de Maertelaer (V.), Madani

- (A.), Winant (C.), Sergent (G.), De Vuyst (P.), Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening : three distinct benign responses to asbestos exposure, *Eur Respir J* 1998 ; 11 :1021-1027.
- 22.Samet (J.), Epler (G.), Gaensler (E.), Rosner (B.), Absence of synergism between exposure to asbestos and cigarette smoking in asbestosis, *Am Rev Respir Dis* 1979 ; 121 :75-82.
- 23.Hnizdo (E.), Sluis-Cremer (G. K.), Effect of tobacco smoking on the presence of asbestosis at postmortem and on the reading of irregular opacities on roentgenograms in asbestos-exposed workers, *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 138 :1207-1212.
- 24.Barnhart (S.), Thornquist (M. D.), Omenn (G. S.), Goodman (G.), Feigl (P.), Rosenstock (L.) The degree of roentgenographic parenchymal opacities attributable to smoking among asbestos-exposed subjects, *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 :1102-1106.
- 25.Lilis (R.), Selikoff (I.), Lerman (Y.), Seidman (H.), Gelb (S.), Asbestosis. Interstitial pulmonary fibrosis and pleural fibrosis in a cohort of asbestos insulation workers : influence of cigarette smoking, *Am J Ind Med* 1986 ; 10 :459-470.
- 26.Ameille (J.), Matrat (M.), Paris (C.), Joly (N.), Raffaelli (C.), Brochard (P.), Iwatsubo (Y.), Pairon (J. C.), Letourneux (M.), Asbestos-related pleural diseases : dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques, *Am J Ind Med*. 2004 ;45 :289-296.
- 27.Greenberg (S. D.), "Benign asbestos-related pleural diseases", dans : Roggli (V. L.), Greenberg (S. D.), Pratt (D. C.) eds, *Pathology of asbestos-associated diseases*. Little, Brown and company, Boston, Toronto, London, 1992, p. 165-187.
- 28.Rudd (R. M), New developments in asbestos-related pleural disease, *Thorax* 1996 ; 51 :210 –216.
- 29.Peacock (C.), Espley (S. J.), Hansell (D. M.), Asbestos-related benign pleural disease, *Clin Radiol* 2000 ; 55 :422- 432.
- 30.Ugell (D. W.), Kamp (D. W.), Asbestos and the pleura. A review, *Chest* 2004 ; 125 :1103-1117
- 31.Järholm (B.), Arvidsson (H.), Bake (B.), Hillerdal (G.), Westrin (C. G.), Pleural plaques - asbestos-ill-health, *Eur J Respir Dis* 1986, 68 : suppl. 145 :1-59.
- 32.Hillerdal (G.), Non malignant asbestos pleural disease, *Thorax* 1981 ; 39 :669-675.
- 33.Müller (N. L.), Imaging of the pleura, *Radiology* 1993 ;186 : :297-309.
- 34.Beigelman-Aubry (C.), Ferretti (G.), Mompont (D.), Ameille (J.), Letourneux (M.), Laurent (F.), *Atlas iconographique tomodensitométrie des pathologies bénignes de l'amiante*, *Rev Mal Respir*. 2007 ;24 :759-781.
- 35.Lockey (J. E.), LeMasters (G. K.), Levin (L.), Rice (C.), Yiin (J.), Reutman (S.), Papes (D.), A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry, *Chest* 2002 ;121 : :2044-2051.
- 36.Emri (S.), Demir (A.), Dogan (M.), Akay (H.), Bozkurt (B.), Carbone (M.), Baris (I.), Lung diseases due to environmental exposures to erionite and asbestos in Turkey, *Toxicol Lett*. 2002 ; 28 ;127 : :251-257.
- 37.Weiss (W.), Levin (R.), Goodman (L.), Pleural plaques and cigarette smoking in asbestos workers, *J Occup Med* 1981 ; 23 : :427-430.
- 38.Rosenstock (L.), Barhart (S.), Heyer (N. J.), Pierson (D. J.), Hudson (L. D.), The relation among pulmonary function, chest roentgenographic abnormalities, and smoking status in an asbestos-exposed cohort, *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 136 : :272-277.
- 39.Delclos (G. L.), Wilson (K.), Bradley (B. L), Influence of smoking on radiographic profusion and pleural changes in asbestos-exposed subjects, *J Occup Med* 1990 ; 32 : :577-581.
- 40.Eisenstadt (H. B.), Asbestos pleurisy, *Dis Chest* 1964 ; 46 :78-81.
- 41.Martensson (G.), Hagberg (S.), Patterson (K.), Thringer (G.), Asbestos pleural effusion : : a clinical entity, *Thorax* 1987 ; 42 :646-651.
- 42.Hillerdal (G.), Ozesmi (M.), Benign asbestos pleural effusion : 73 exudates in 60 patients, *Eur J Respir Dis*1987 ; 71 :113-121.
- 43.Epler (G. R.), McLoud (T. C.), Gaensler (E. A.), Prevalence and incidence of benign

asbestos pleural effusion in a working population, JAMA 1982 ;247 :617-622.

44.Lilis (R.), Lerman (Y.), Selikoff (I. J.), Symptomatic benign pleural effusion among asbestos insulation workers : residual radiographic abnormalities, Brit J Ind Med 1988 ; 45 :443-449.

45.McLoud (T. C.), Woods (B. O.), Carrington (C. B.), Epler (G. R.), Gaensler (E. A.), Diffuse pleural thickening in an asbestos-exposed population : prevalence and causes, AJR 1985 ; 144 :9-18.

46.Sargent (E. N.), Gardanson (J. S.), Jacobson (G.), Bernbaum (W.), Shaut (M.), Bilateral pleural thickening : a manifestation of asbestos dust exposure, AJR 1978 ; 131 :579-585

47.Lynch (D. A.), Gamsu (G.), Aberle (D. R.), Conventional and high resolution computed tomography in the diagnosis of asbestos-related diseases, Radiographics 1989 ; 9 : S23-S51.

48.Webb (W. R.), Miller (N. L.), Naidich (D. P.), Diseases characterized primarily by linear and reticular opacities, dans Webb (W. R.), Müller (N. L.), Naidich (D. P.), High-resolution CT of the lung, eds.1996 : p109-148.

49.Yates (D. H.), Browne (K.), Stidolph (P. H.), Neville (E.), Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening : natural history of radiographic and lung function abnormalities, Am J Respir Crit Care Med 1996 ;153 :303-306.

50.Astoul (P.), Ménard (O.), Quels critères diagnostiques pour le mésothéliome pleural malin ?, Rev Mal Respir 2006 ; 23 :11S29-11S35.

51.Galateau-Sallé (F.), Copin (M.-C.), Delajartre (A.-Y.), Vignaud (J.-M.), Astoul (P.), Pairon (J.-C.), Le Pimpec-Barthes (F.), Brochard (P.), Quels critères pour le diagnostic anatomopathologique du mésothéliome pleural malin ? Rev Mal Respir 2006 ;23 :11S37-11S44.

52.Metintas (S.), Metintas (M.), Ucgun (I.), Oner (U.), Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos : follow-up of a Turkish cohort living in a rural area, Chest 2002 ; 122 :2224-2229.

53.Comba (P.), Gianfagna (A.), Paoletti (L.),

Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole, Arch Environ Health 2003 ; 58 :229-232.

54.IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Man-made vitreous fibres, IARC, Lyon, France, 2002 ; 81 :418 p.

55.Cavazza (A.), Travis (L. B.), Travis (W. D.), Wolfe (J. T.), Foo (M. L.), Gillespie (D. J.), Weidner (N.), Colby (T. V.), Post-irradiation malignant mesothelioma, Cancer 1996 ; 77 :1379-1385.

56.Travis (L. B.), Fossa (S. D.), Schonfeld (S. J.), McMaster (M. L.), Lynch (C. F.), Storm (H.), Hall (P.), Holowaty (E.), Andersen (A.), Pukkala (E.), Andersson (M.), Kaijser (M.), Gospodarowicz (M.), Joensuu (T.), Cohen (R. J.), Boice (J. D. Jr), Dores (G. M.), Gilbert (E. S.), Second cancers among 40,576 testicular cancer patients : focus on long-term survivors, J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 :1354-1365.

57.Tward (J. D.), Wendland (M. M.), Shrieve (D. C.), Szabo (A.), Gaffney (D. K.), The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma, Cancer 2006 ;107 :108-115.

58.Andersson (M.), Wallin (H.), Jönsson (M.), Nielsen (L. L.), Visfeldt (J.), Vyberg (M.), Bennett (W. P.), De Benedetti (V. M.), Travis (L. B.), Storm (H. H.), Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to Thorotrast : incidence, histology and p53 status, Int J Cancer 1995 ;63 :330-336.

59.Van Kaick (G.), Dalheimer (A.), Hornik (S.), Kaul (A.), Liebermann (D.), Lührs (H.), Spiethoff (A.), Wegener (K.), Wesch (H.), The german thorotrast study :recent results and assessment of risks, Radiat Res 1999 ;152 : S64-S71.

60.Carbone (M.), Pass (H. I.), Rizzo (P.), Marinetti (M. R.), Di Muzio (M.), Mew (D. J. Y.), Levine (A. S.), Procopio (A.), Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma, Oncogene 1994 ; 9 :1781-1790.

61.Carbone (M.), Pass (H. I.), Miele (L.), Bocchetta (M.), New developments about the association of SV40 with human mesothelioma, Oncogene 2003 ;22 :5173-5180.

62.Gazdar (A. F.), Carbone (M.), Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma and

its relationship to simian virus 40, *Clin Lung Cancer* 2003 ;5 :177-181.

63.Pairon (J. C.), Andujar (P.), Matrat (M.), Ameille (J.), *Cancers respiratoires professionnels*, *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 :193-207.

64.Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Rapport d'expertise collective, Éditions INSERM, Paris, 1997 ; 434p.

65.Lee (P. N.), Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer, *Occup Environ Med.* 2001 ; 58 :145-153.

66.Gustavsson (P.), Nyberg (F.), Pershagen (G.), Scheele (P.), Jakobsson (R.), Plato (N.), Low-dose exposure to asbestos and lung cancer : dose-response relations and interaction with smoking in an population-based case-referent study in Stockholm, Sweden, *Am J Epidemiol* 2002 ;155 :1016-1022.

67.Wraith (D.), Mengersen (K.), Assessing the combined effect of asbestos exposure and smoking on lung cancer : a Bayesian approach, *Stat Med* 2007 ;26 :1150-1169.

68.Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés, Direction des risques professionnels. Dénombrement des maladies professionnelles déclarées et reconnues par le régime général de 2004 à 2007, rapport mars 2009, www.risquesprofessionnels.ameli.fr.

69.Koskinen (K.), Zitting (A.), Tossavainen (A.) et al., Radiographic abnormalities among Finnish construction, shipyard and asbestos industry workers, *Scand J Work Environ Health* 1998 ; 24 :109-117.

70.Henneberger (P. K.), Stanbury (M. J.), Patterns of asbestosis in New Jersey, *Am J Ind Med* 1992 ; 21 :689-697.

71.Ohar (J.), Sterling (D. A.), Bleecker (E.), Donohue (J.), Changing patterns in asbestos-induced lung disease, *Chest* 2004 ; 125 :744-753.

72.Algranti (E.), Mendonca (E. M.), DeCapitani (E. M.), Freitas (J. B.), Silva (H. C.), Bussacos (M. A.), Non-malignant asbestos-related diseases in Brazilian asbestos-cement workers, *Am J Ind Med* 2001 ;40 :240-254.

73.Van Cleemput (J.), De (R. H.), Verschakelen (J. A.), Rombouts (J.), Lacquet (L. M.), Nemery (B.), Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning : no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function, *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;163 :705-710.

74.De Raeve (H.), Verschakelen (J. A.), Gevenois (P. A.), Mahieu (P.), Moens (G.), Nemery (B.), Observer variation in computed tomography of pleural lesions in subjects exposed to indoor asbestos, *Eur Respir J* 2001 ;17 :916-921.

75.Paris (C.), Benichou (J.), Raffaelli (C.), Genevois (A.), Fournier (L.), Menard (G.) et al, Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos, *Scand J Work Environ Health* 2004 ;30 :206-214.

76.Ameille (J.), Mattei (N.), Laurent (F.), Letourneux (M.), Paris (C.), Clément (A.), Chamming (S.), Conso (F.), Pairon (J.-C.), Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure, *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ;11 :1352-1357.

77.Paris (C.), Martin (A.), Letourneux (M.), Wild (P.), Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up : a cross-sectional study, *Environ Health* 2008 ;7 :30.

78.Paris (C.), Thierry (S.), Brochard (P.), Letourneux (M.), Schorle (E.), Stoufflet (A.), Ameille (J.), Conso (F.), Pairon (J.-C.) ; the national APEXS members. Pleural plaques and asbestosis :dose and time response relationships based on HRCT data, *Eur Respir J* 2009 ;34 :72-79.

79.Mastrangelo (G.), Ballarin (M. N.), Bellini (E.), Bicciato (F.), Zannol (F.), Gioffre (F.), et al., Asbestos exposure and benign asbestos diseases in 772 formerly exposed workers : dose-response relationships, *Am J Ind Med* 2009 ;52 :596-602.

80.Anonymous, Changing patterns of pneumoconiosis mortality, United States, 1968-2000, *MMWR* 2004 ; 53 :627-632.

81.Dos Santos Antao (V. C.), Pinheiro (G. A.), Wassel (J. T.), Asbestosis mortality in the

- USA :facts and prediction, *Occup Environ Med* 2009 ;66 :335-338.
- 82.Schwartz (D. A.), New developments in asbestos-induced pleural disease, *Chest* 1991 ; 99 :191-198.
- 83.Letourneux (M.), Évaluation du risque de survenue des pathologies asbestosiques bénignes (relation dose-effet, relation temps-effet, co-facteurs), *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1270 –1277.
- 84.De Klerk (N. H.), Cookson (W. O.), Musk (A. W.), Armstrong (B. K.), Glancy (J. J.), Natural history of pleural thickening after exposure to crocidolite, *Br J Ind Med* 1989 ; 46 :461-467.
- 85.Ehrlich (R.), Lilis (R.), Chan (E.), Nicholson (W. J.), Selikoff (I. J.), Long term radiological effects of short term exposure to amosite asbestos among factory workers, *Br J Ind Med* 1992 ; 49 :268-275.
- 86.Järholm (B.), Pleural plaques and exposure to asbestos : a mathematical model, *Int J Epidemiol* 1992 ; 21 :1180 –1184.
- 87.Yates (D. H.), Corrin (B.), Stidolph (P. N.), Browne (K.), Malignant mesothelioma in South East England : clinicopathological experience of 272 cases, *Thorax* 1997 ; 52 :507-512.
- 88.Lanphear (B. P.), Buncher (C. R.), Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin, *J Occup Med* 1992 ; 34 :718-721.
- 89.Robinson (B. W. S.), Lake (R. A.), Advances in malignant mesothelioma, *N Eng J Med* 2005 ; 353 :1591-1603.
- 90.Goldberg (M.), Imbernon (E.), Rolland (P.), Gilg Soit Ilg (A.), Saves (M.), de Quillacq (A.), Frenay (C.), Chamming's (S.), Arveux (P.), Boutin (C.), Launoy (G.), Pairon (J.-C.), Astoul (P.), Galateau-Salle (F.), Brochard (P.), The French National Mesothelioma Surveillance Program, *Occup Environ Med* 2006 ;63 :390-395.
- 91.Rake (C.), Gilham (C.), Hatch (J.), Darnton (A.), Hodgson (J.), Peto (J.), Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population : a case-control study, *Br J Cancer* 2009 ;100 :1175-1183.
- 92.Scherpereel (A.), Astoul (P.), Baas (P.), Berghmans (T.), Clayson (H.), de Vuyst (P.), Dienemann (H.), Galateau-Salle (F.), Hennequin (C.), Hillerdal (G.), Le Péchoux (C.), Mutti (L.), Pairon (J.-C.), Stahel (R.), van Houtte (P.), van Meerbeeck (J.), Waller (D.), Weder (W.), Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for management of Malignant Pleural Mesothelioma, *Eur Respir J* 2009 [Epub ahead of print].
- 93.Peto (J.), Hodgson (J. T.), Matthews (F. E.), Jones (J. R.), Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain, *Lancet* 1995 ;345 :535-539.
- 94.Peto (J.), Decarli (A.), La Vecchia (C.), Levi (F.), Negri (E.), The European mesothelioma epidemic, *Br J Cancer* 1999 ;79 :666-672.
- 95.Gilg Soit Ilg (A.), Bignon (J.), Valleron (A. J.), Estimation of the past and future burden of mortality from mesothelioma in France, *Occup Environ Med* 1998 ;55 :760-765.
- 96.Banaei (A.), Auvert (B.), Goldberg (M.), Gueguen (A.), Luce (D.), Goldberg (S.), Future trends in mortality of French men from mesothelioma, *Occup Environ Med* 2000 ; 57 :488-494.
- 97.Weill (H.), Hughes (J. M.), Churg (A. M.); Changing trends in US mesothelioma incidence, *Occup Environ Med* 2004 ; 61 : 438-441.
- 98.Hodgson (J. T.), McElvenny (D. M.), Darnton (A. J.), Price (M. J.), Peto (J.), The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050, *Br J Cancer* 2005 ;92 : 587-593.
- 99.Segura (O.), Burdorf (A.), Looman (C.), Update of predictions of mortality from pleural mesothelioma in the Netherlands, *Occup Environ Med* 2003 ;60 :50-55.
100. Montanaro (F.), Bray (F.), Gennaro (V.), Merler (E.), Tyczynski (J. E.), Parkin (D. M.) et al., Pleural mesothelioma incidence in Europe : evidence of some deceleration in the increasing trends, *Cancer Causes Control* 2003 ; 14 :791-803.
101. Pelucchi (C.), Malvezzi (M.), La Vecchia (C.), Levi (F.), Decarli (A.), Negri (E.), The mesothelioma epidemic in Western Europe : an update, *Br J Cancer* 2004 ; 90 :1022-1024.
102. Hemminki (K.), Li (X.), "Mesothelioma

incidence seems to have leveled off in Sweden", *Int J Cancer* 2003 ; 103 :145-146, dans Weill (H.), Hughes (J. M.), Churg (A. M.), Changing trends in US mesothelioma incidence, *Occup Environ Med* 2004 ; 61 :438-441.

103. Price (B.), Ware (A.), Mesothelioma trends in the United States : an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003, *Am J Epidemiol* 2004 ;159 :107-112.

104. Le Stang (N.), Belot (A.), Gilg Soit Ilg (A.), Rolland (P.), Astoul (P.), Bara (S.), Brochard (P.), Danzon (A.), Delafosse (P.), Grosclaude (P.), Guizard (A. V.), Imbernon (E.), Lapôte-Ledoux (B.), Ligier (K.), Molinié (F.), Pairon (J.-C.), Sauleau (E. A.), Trétarre (B.), Velten (M.), Bossard (N.), Goldberg (M.), Launoy (G.), Galateau-Sallé (F.), Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005, *Int J Cancer* 2010 ; 126 :232-238.

105. Albin (M.), Magnani (C.), Krstev (S.), Rapiti (E.), Shafer (I.), Asbestos and cancer : an overview of current trends in Europe, *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 :289-298.

106. Imbernon (E.), Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels, Institut de veille sanitaire, avril 2003.

107. Académie nationale de médecine, Académie des sciences, Institut de France, Centre international de recherche sur le cancer (OMS Lyon), Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, avec le concours de l'Institut national du cancer et de l'Institut national de veille sanitaire, Les causes du cancer en France. Rapport septembre 2007.

108. Sluis-Cremer (G. K.), Hnizdo (E.), Progression of irregular opacities in asbestos miners. *Br J Ind Med* 1989 ; 46 :846-852.

109. Silva (C. I.), Muller (N. L.), Neder (J. A.), Nogueira (C. R.), Napolis (L. M.), Terra-Filho (M.), et al., Asbestos-related disease : progression of parenchymal abnormalities on high-resolution CT, *J Thorac Imaging* 2008 ;23 :251-257.

110. Cookson (W.), De Klerk (N.), Musk (A. W.), Glancy (J. J.), Armstrong (B.), Hobbs (M.), The natural history of asbestosis in former crocidolite workers of Wittenoom Gorge, *Am*

Rev Respir Dis 1986 ; 133 :994-998.

111. Becklake (M. R.), Liddell (F. D.), Manfreda (J.), McDonald (J. C.), Radiological changes after withdrawal from asbestos exposure, *Br J Ind Med* 1979 ; 36 :23-28.

112. Jakobsson (K.), Stromberg (U.), Albin (M.), Welinder (H.), Hagmar (L.), Radiological changes in asbestos cement workers, *Occup Environ Med* 1995 ; 52 :20-27.

113. Viallat (J. R.), Boutin (C.), Pietri (J. F.), Fondarai (J.), Late progression of radiographic changes in Canari chrysotile mine and mill exworkers, *Arch Environ Health* 1983 ; 38 :54-58.

114. Ameille (J.), Brochard (P.), Letourneux (M.), Paris (C.), Pairon (J.-C.), Risque de cancer lié à l'amiante en présence d'asbestose ou de plaques pleurales, *Rev Mal Respir* 2009 ; 26 :413-421.

115. Hughes (J. M.), Weill (H.), Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer : results of a prospective mortality study, *Br J Ind Med* 1991 ; 48 : 229-233.

116. Hillerdal (G.), Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma : a prospective study, *Chest* 1994 ;105 :144-150.

117. Wilkinson (P.), Hansell (D. M.), Janssens (J.) et al., Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph? *Lancet* 1995 ;345 :1074-1078.

118. Finkelstein (M. M.), Radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers, *Am J Ind Med* 1997 ;32 :341-348.

119. Cullen (M. R.), Barnett (M. J.), Balmes (J. R.), Cartmel (B.), Redlich (C. A.), Brodtkin (C. A.), Barnhart (S.), Rosenstock (L.), Goodman (G. E.), Hammar (S. P.), Thornquest (M. D.), Omenn (G. S.), Predictors of lung cancer among asbestos-exposed men in the β -carotene and retinol efficacy trial, *Am J Epidemiol* 2005 ;161 :260-270.

120. Imbernon (E.), Goldberg (M.), Bonenfant (S.), Chevalier (A.), Guénel (P.), Vatré (R.), Dehaye (J.), Occupational respiratory cancer and exposure to asbestos : a case-control study in a cohort of workers in the electricity and gas industry, *Am J Ind Med*

1995 ;28 : 339-352.

121. Meguellati-Hakkas (D.), Cyr (D.), Stücker (I.), Févotte (J.), Pilorget (C.), Luce (D.), Guénel (P.), Lung cancer mortality and occupational exposure to asbestos among telephone linemen : a historical cohort study in France, *J Occup Environ Med* 2006 ; 48 :1166-1172.

122. Pohlbeln (H.), Wild (P.), Schill (W.), Ahrens (W.), Jahn (I.), Bolm-Audorff (U.) et al, Asbestos fibreyears and lung cancer : a two phase case-control study with expert exposure assessment, *Occup Environ Med* 2002 ; 59 :410-414.

123. Reid (A.), de Klerk (N.), Ambrosini (G. L.), Olsen (N.), Pang (S. C.), Berry (G.), Musk (A. W.), The effect of asbestosis on lung cancer risk beyond the dose related effect of asbestos alone, *Occup Environ Med* 2005 ; 62 :885-889.

124. Oksa (P.), Klockars (M. M.), Karjalainen (A.), Huuskonen (M.), Vatulainen

(K.), Pukkala (E.), Nordman (H.), Progression of asbestosis predicts lung cancer, *Chest* 1998 ;113 :1517-1521.

125. Weiss (W.), Asbestos-related plaques and lung cancer, *Chest* 1993 ;103 :1854-1859.

126. Karjalainen (A.), Pukkala (E.), Kauppinen (T.), Partanen (T.), Incidence of cancer among Finnish patients with asbestos-related pulmonary or pleural fibrosis, *Cancer Causes Control* 1999 ;10 :51-57.

127. Reid (A.), de Klerk (N.), Ambrosini (G.), Olsen (N.), Pang (S. C.), Musk (A. W.), The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis, *Occup Environ Med* 2005 ; 62 :665-669.

128. Goldberg (M.), Are lung and pleural benign asbestos induced diseases a preliminary step in the pathogenic process of mesothelioma and lung cancer development ? *Occup Environ Med* 2005 ;62 :663-664.

Tableau 1. Dénombrement des maladies professionnelles déclarées et reconnues par le régime général de 2004 à 2007 (source CNAMTS, mars 2009)				
	2004	2005	2006	2007*
Asbestose	426	490	422	420
Plaques pleurales	4 272	4 788	4 187	3 633
Épaississement plèvre viscérale	693	678	521	420
Dégénérescence maligne	134	150	137	174
Mésothéliome pleural	416	355	403	379
Autres mésothéliomes	31	21	36	27
Tableau 30 (total)	6 117	6 655	5 838	5 161
Tableau 30 bis (CBP)	1 080	1 043	1 024	1 066

* chiffres provisoires

Tableau 2. Prévalence des pathologies asbestosiques bénignes dans des populations investiguées par examen TDM thoracique				
Référence	Population	Exposition cumulée (f/ml x années)	Prévalence	Concordance inter-lecteurs (Kappas)
Algranti, 2001 (72)	828 anciens ouvriers de fabrication d'amiante ciment	80 ± 68	Asbestose : 8,9 % Épaississements pleuraux : 29,7 %	0,26 à 0,43
De Raeve, 2001 (74)	100 sujets. Exposition passive (immeuble du Berlaymont, Bruxelles)		Épaississements pleuraux : 4 à 8 % selon les lecteurs 18% lecture consensuelle	
Van Cleemput, 2001 (73)	73 ouvriers de fabrication d'amiante-ciment	26 ± 13	Asbestose : 0 Plaques pleurales : 70 %	0,54 à 0,61
Paris, 2004 (75)	706 retraités de l'amiante	138 ± 136	Asbestose : 7,2 % Épaississements pleuraux* : 53,3 %	
Ameille, 2007 (76)	269 salariés. Entreprise de transport	1,7 ± 2,3	Asbestose : 1,5 % Plaques pleurales : 9,6 % Plèvre viscérale : 1,1 %	0,23 à 0,31
Paris, 2008 (77)	1 011 ouvriers. Amiante textile et amiante friction		Asbestose : 6 % Plaques pleurales : 46,9 %	
Paris, 2009 (78)	5 545 volontaires. Expérimentation de surveillance post-professionnelle amiante		Asbestose : 6,8 % Plaques pleurales : 15,9 % Plèvre viscérale : 0,7 %	
Mastrangelo, 2009 (79)	772 anciens travailleurs de l'amiante		Asbestose : 1,8 % Plaques pleurales : 24,2 % Plèvre viscérale : 6,5 %	

*Radiographie thoracique

Tableau 3. Risque de CBP en fonction de l'existence d'une asbestose présumée (études de cohortes), comparativement au risque dans la population générale

Référence	Population étudiée	Petites opacités	Indicateur de risque de CBP
Hughes, 1991 (115)	Fabrication d'amiante-ciment	0/0 (n = 420) > 1/0 (n = 77)	RSM ¹ = 1,1 (IC 95 % : 0,5 - 1,9) RSM ¹ = 4,3 (IC 95 % : 2,0 - 8,2)
Hillerdal, 1994 (116)	Hommes avec plaques pleurales	< 1/0 (n = 1196) > 1/0 (n = 166)	RSI ² = 1,4 (IC 95 % : 1,0 - 2,0) RSI ² = 1,6 (IC 95 % : 1,1 - 4,4)
Finkelstein, 1997 (118)	Fabrication d'amiante-ciment	< 1/0 (n = 123) > 1/0 (n = 20)	RSM ¹ = 5,5 (IC 95 % : 2,9 - 9,7) RSM ¹ = 9,9 (IC 95 % : 2,7 - 25,5)
Cullen, 2005 (119)	Population générale Exposition : < 10 ans Exposition : 11 - 20 ans Exposition : 21 - 30 ans Exposition : 31 - 40 ans Exposition : > 40 ans	< 1/0 (n = 2089)	RR ³ = 1,0 RR ³ = 2,07 (IC 95 % : 0,8 - 5,2) RR ³ = 2,50 (IC 95 % : 1,0 - 6,4) RR ³ = 3,15 (IC 95 % : 1,1 - 8,9) RR ³ = 5,17 (IC 95 % : 1,6 - 16,6)

¹ RSM = ratio standardisé de mortalité

² RSI = ratio standardisé d'incidence

³ RR = risque relatif

Tableau 4. Risque de CBP en fonction de l'existence de plaques pleurales, en l'absence d'asbestose (études de cohortes), comparativement au risque dans la population générale

Référence	Population étudiée	Plaques pleurales ou épaissements pleuraux (n)	Indicateur de risque de CBP
Hughes, 1991 (115)	Fabrication d'amiante-ciment	62	RSM ² = 1,3 (IC 95 % : 0,2 – 4,7)
INSERM, 1996 (64)	Résultats « poolés » de 6 études	3 040	RR ¹ = 1,5 (IC 95 % : 1,2 – 1,9)
Hillerdal, 1994 (116)	Population générale	1 430	RR ¹ = 1,4 (IC 95 % : 1,0 – 2,0)
Karjalainen, 1999 (126)	Registre maladies professionnelles	4 887	RSI ³ = 1,3 (IC 95 % : 1,0 – 1,8)
Cullen, 2005 (119)	Population générale	764	RR ¹ = 1,91 (IC 95 % : 1,3 – 2,9)

¹ RR = risque relatif

² RSM = ratio standardisé de mortalité

³ RSI = ratio standardisé d'incidence

Tableau 5. Risque de mésothéliome pleural en fonction de l'existence de plaques pleurales (études de cohorte), comparativement au risque dans la population générale

Référence	Population étudiée	Plaques pleurales ou épaissements pleuraux (n)	Indicateur de risque de CBP
Hillerdal, 1994 (116)	Population générale	1 596	RR ¹ = 11,25 (IC 95 % : 5,1 – 21,4)
Karjalainen, 1999 (126)	Registre maladies professionnelles	4 887	RSI ² = 5,5 (IC 95 % : 1,5 – 14,0)
Reid, 2005 (127)	Mine et voisinage de mine de crocidolite	non précisé	RR ¹ ajusté = 1,12 (IC 95 % : 0,6 – 2,1)

¹ RR = risque relatif

² RSI = ratio standardisé d'incidence

1.2 Exposition à l'amiante et relations doses-effets (niveau, durée, nature des fibres)

Pr Patrick Brochard

Laboratoire Santé, Travail, Environnement (EA 3672)
Université Victor Segalen Bordeaux 2

1. Introduction

L'étude des relations entre les paramètres quantitatifs de l'exposition à l'amiante et les effets respiratoires non cancéreux ou les cancers respiratoires doit permettre de définir les niveaux de risque de chacune des affections en fonction des niveaux d'exposition.

En fonction de leur précision et de leur reproductibilité, ces niveaux de risques pourraient alors être utilisés pour définir des populations susceptibles de bénéficier d'un suivi médical dont les objectifs devront être préalablement bien établis.

2. Modalités de la recherche

La recherche a porté en priorité sur les publications qui étaient postérieures à l'expertise collective de l'INSERM de 1996 (INSERM, 1997), afin de déterminer si les études les plus récentes pouvaient changer les conclusions de cette expertise qui avait été la base scientifique de la conférence de consensus de Paris de 1999 (Anaes, 1999).

La recherche s'est faite à partir de la base PUBMED et des références utilisées dans les importantes méta-analyses et revues publiées depuis 1997.

N'ont été retenues que les études comportant une reconstitution de la dose cumulée et une analyse de la relation dose-effet.

3. Limites des résultats disponibles

Les difficultés des études comportant une analyse de la relation dose-effet tiennent essentiellement dans la pertinence du choix et la fiabilité des indicateurs utilisés pour définir la dose et les effets.

3.1. La notion de dose renvoie aux éléments quantifiables qui caractérisent l'exposition responsable de la pathologie recherchée.

L'indicateur le plus élaboré doit refléter la quantité de fibres déposées dans l'appareil respiratoire avant l'apparition de la maladie : il est habituellement exprimé en fibres/ml.année, correspondant au produit de la valeur moyenne de l'exposition exprimé en fibres/ml pendant la période totale d'exposition exprimée en année : intensité i (f/ml) x durée d (année) = ICE = $i \times d$ (f/ml.année). Habituellement, l'intensité de l'exposition n'est pas homogène sur la période totale et il est préférable de la découper en autant de périodes de travail qu'il y a de niveaux d'exposition différents. L'ICE total correspond alors à la somme de chaque ICE de chaque période de travail. Dans les situations idéales, la valeur de i est obtenue par une mesure de la concentration des fibres au poste de travail réalisée à l'aide de prélèvement individuel : cette mesure intègre les variations instantanées de concentrations pendant la durée du prélèvement. Lorsque l'activité exposante est régulière au cours de la durée de l'emploi (par exemple pour un opérateur travaillant sur une chaîne de fabrication de fibrociment), la fréquence d'exposition correspond à 100 % du temps de travail et le calcul de l'ICE se réduit au produit $i \times d$. Lorsque l'activité exposante est irrégulière (par exemple, le maçon qui va être occasionnellement exposé sur certains chantiers et pas d'autres), on fait intervenir un facteur de pondération correspondant à l'estimation de la fraction de temps (pourcentage) correspondant à la durée des activités exposantes par rapport à l'ensemble de la période de l'emploi considéré : c'est la fréquence f , l'indice nécessitant une observation régulière de l'activité. L'ICE est alors le produit $i \times d \times f$.

La mesure de i est basée sur les règles de mesure de la concentration des fibres de l'air. Les méthodes de mesure ont évolué dans le temps. Les premières mesures utilisées dans les analyses de relations dose-effet s'appuyaient sur la technique du *midget impactor* et mesuraient toutes les particules déposées sur le filtre. Les résultats étaient exprimés en million de particules par pied cubique d'air. À partir des années 1970 (1976 en France) s'est imposée la méthode standardisée de la mesure des particules de $L > 5 \mu\text{m}$, $l < 3 \mu\text{m}$, $L/D > 3$ observées sur le filtre en microscopie optique en contraste de phase (MOCP). Cette méthode ne préjuge pas de la nature chimique des particules observées, ne prend pas en compte les fibres de moins de $5 \mu\text{m}$, ne comptabilise pas les fibres selon leurs caractéristiques physico-chimiques (minéralogie, classes bidimensionnelles) et ne peut pas détecter les fibres fines de moins de $0,2 \mu\text{m}$ de diamètre. Pour obtenir ces informations, les filtres doivent être lus avec un microscope électronique à transmission analytique (META).

Parmi les mesures directes de l'exposition, les études toxicologiques utilisent fréquemment des données biométriologiques fondées sur la mesure du polluant (ou de ses métabolites) dans l'organisme. Dans le cas des expositions à l'amiante, ces analyses comportent trois limites majeures :

- la difficulté d'accès aux prélèvements biologiques les plus performants (tissu pulmonaire ou lavage broncho-alvéolaire) ;
- la faible sensibilité de l'analyse de l'expectoration ;
- les limites de la biométriologie des fibres de chrysotile en rapport avec leur faible biopersistance dans l'appareil respiratoire.

Ces notions sont discutées par un autre expert (M.A. Billon-Galland).

À côté des méthodes directes, de nombreuses études cliniques ou épidémiologiques ont utilisé des méthodes indirectes.

Lorsque les situations d'exposition sont reproductibles d'un poste à l'autre, d'un métier à l'autre ou d'un secteur à l'autre, les observations recueillies dans une situation donnée pourront être utilisées pour estimer les expositions de situations analogues où l'observation n'a pas pu être faite : c'est le principe de la construction de matrices activité-exposition ou emploi-exposition qui pourront être spécifiques à un secteur d'activité ou applicables en population générale. La fiabilité de cette estimation est habituellement modulée par un facteur de probabilité qui renseigne sur la vraisemblance de la reproductibilité de l'estimation pour toutes les situations analogues à la situation d'observation. Le facteur de probabilité peut être estimé par l'observation collective des situations de travail (proportion de travailleurs réalisant une activité analogue ayant l'exposition observée). Des matrices ont l'avantage de pouvoir être appliquées automatiquement sur des grands échantillons de population. Elles sont utilisées dans l'étude de certaines cohortes (matrice emploi-exposition spécifique du secteur concerné) ou en population générale (matrices emploi-exposition généralistes) dans les études cas-témoins. Chaque fois que possible, elles peuvent être complétées par une expertise individuelle qui prend en compte des informations obtenues sur la base de la déclaration des individus correspondant aux particularités de leur poste de travail réel. Les expertises se heurtent aux biais de déclaration parfois difficiles à maîtriser. De plus, dans la plupart des études cas-témoins, les méthodes indirectes ne sont pas équivalentes, aboutissant à des fluctuations d'estimation des niveaux d'indice cumulé d'exposition liées aux seules différences méthodologiques.

La forme la plus fruste de la mesure de l'exposition est de ne prendre en compte que la durée de l'emploi exposant. Nous avons exclu de notre analyse les études ne portant que sur la durée de l'exposition.

3.2. La notion d'effet renvoie aux problèmes de la caractérisation des affections recherchées.

Pour les affections respiratoires non malignes (asbestose, épaissements pleuraux), la méthode de référence est le diagnostic anatomopathologique. Quelques séries autoptiques ont étudié les relations dose-effet et seront discutées plus loin. La majorité des études s'appuie sur l'imagerie thoracique. De très nombreux travaux ont montré les limites de la spécificité et surtout de la sensibilité de la radiographie pulmonaire standard (cf. le document de J. Ameille). C'est pourquoi nous avons limité notre recherche aux études récentes basées sur le scanner thoracique. Si celui-ci n'est pas un gold standard (cf. discussion du document de J. Ameille), il reste l'examen le plus fin pour l'étude des conséquences des expositions aux faibles doses qui nous intéressent particulièrement ici. La publication récente d'un atlas iconographique des affections en rapport avec l'amiante est un outil indispensable à la compréhension des limites du scanner sur lesquelles nous ne reviendrons pas (Beigelman *et al*, 2007).

La plus grande difficulté vient des études de mortalité qui portent sur les informations mentionnées sur le certificat de décès. Nous avons montré, dans le cadre du mésothéliome, les limites de ces informations (Iwatsubo *et al*, 1994). Ces notions sont encore plus fragiles en ce qui concerne les affections non malignes, comme la fibrose pulmonaire dont la caractérisation parmi les diverses formes d'insuffisance respiratoire (y compris la BPCO) n'est pas aisée.

4. Cancers respiratoires

Le cancer broncho-pulmonaire est une tumeur multifactorielle où le tabac joue un rôle essentiel, puisque la fraction attribuable au tabagisme actif est de plus de 80 %. L'amiante contribuerait pour une fraction attribuable de 5 à 20 % selon les études. D'autres facteurs professionnels peuvent coexister avec l'amiante (silice, HAP, diesel, métaux), dont la prise en compte dans les études épidémiologiques n'est pas aisée à réaliser.

Les études récentes pour lesquelles il existe des données permettant d'analyser la relation dose-effet (exprimée en f/ml.a) sont reprises dans les tableaux 1 (cohortes) et 2 (cas-témoin en population générale).

4.1. Les modèles de risque associés aux cancers respiratoires

4.1.1. INSERM

L'INSERM a repris en 1996 les modèles proposés par l'US-EPA en 1986 (INSERM, 1997).

Les observations recueillies sur les cohortes publiées avant 1996 montrent que toutes les variétés d'amiante sont responsables d'un accroissement du risque de **cancer broncho-pulmonaire**.

Le modèle proposé est un modèle fondé sur une quinzaine de cohortes disposant de données d'exposition cumulée :

- linéaire en fonction de l'exposition cumulée EC (f/ml.a) et sans seuil ;
- identique pour toutes les fibres ;
- impliquant un accroissement du risque jusqu'à la fin de la vie ;
- avec un coefficient d'accroissement Kp du risque relatif de 1 % pour 1 f/ml x année.

Le risque relatif de décès par cancer du poumon :

$$RRp = \frac{\text{cas observés}}{\text{cas attendus}} = 1 + Kp \times EC$$

Dans les études épidémiologiques, la valeur Kp s'échelonne de + 0,06 % dans les mines de chrysotile du Québec à plus de 6 % dans les expositions mixtes observées chez les ouvriers de l'amiante-ciment (INSERM, 1997).

Pour ce qui est du **mésotéliome**, le risque est associé à toutes les variétés de fibres, avec un accroissement plus marqué pour les amphiboles.

Le modèle proposé s'appuie sur les observations de trois cohortes (isolateurs, amiante-ciment, amiante textile) :

- linéaire en fonction du niveau d'exposition (f/ml) ;
- cubique en fonction du temps (en années) écoulé depuis le début, réduit d'un décalage de dix ans ;
- avec un excès de risque acquis jusqu'à la fin de la vie ;
- avec un coefficient multiplicatif Km de 1.10^{-8} pour les expositions « exclusivement ou principalement » au chrysotile, $1.5.10^{-8}$ pour les expositions mixtes et 3.10^{-8} pour les expositions à l'amosite.

L'excès de taux d'incidence du mésothéliome ΔIm correspond à la formule :

$$\Delta Im = Km \times f \times [(T - 10)^3 - (T - 10 - d)^3]$$

f est le niveau d'exposition en f/ml

t est le temps écoulé depuis le début de l'exposition

d est la durée de l'exposition

La quantification du risque est donc fondée sur une extrapolation des données observées pour des expositions à fortes doses, à des situations d'expositions inférieures ou égales à 1f/ml. Cette extrapolation ne crée pas une information scientifique certaine, mais représente une aide à la décision en matière de maîtrise des risques.

Selon ce modèle, le niveau d'exposition en f/ml associé à un « excès de risque individuel » (ERI) lié à une exposition professionnelle (exposition continue de l'âge de 20 ans à l'âge de 65 ans) est de $4,7. 10^{-3}$ f/ml pour un ERI cancer poumon de 10^{-4} et 1.10^{-2} f/ml pour un ERI mésothéliome de 10^{-4} (AFSSET, 2009 b).

4.1.2. HSE

Plus récemment, le HSE britannique a proposé un modèle différent (Hodgson et Darnton, 2000).

- La relation entre cancer du poumon et exposition cumulée est de type concave (infra-linéaire) selon la formule $P_L = A_L X^r$ où P_L est le pourcentage de cancer du poumon en excès, r la pente de la dose réponse (échelle log-log obtenue par une régression de Poisson), A_L la constante de proportionnalité de la régression de Poisson et X l'indice d'exposition cumulée. Les valeurs de r sont comprises entre 1 et 2 selon qu'il s'agisse de chrysotile ou d'amphiboles. Les valeurs de A_L varient entre 0,028 et 4,8 selon les cohortes.
- Le modèle pour le mésothéliome est de type non linéaire sans seuil en fonction de l'exposition cumulée.

Le pourcentage d'excès de mortalité par mésothéliome (P_M) par rapport à la mortalité attendue toutes causes est de :

$P_M = A_{pl} X^r + A_{pr} X^t$ où r et t sont les pentes de la relation dose-réponse en échelle log-log pour le mésothéliome pleural (r) et péritonéal (t), obtenus par régression de Poisson ; A_{pl} et A_{pr} sont les constantes de proportionnalité de ces mêmes régressions pour la plèvre (pl) et le péritoine (pr).

Les valeurs retenues de r sont dispersées entre 1 et 0,6 et de t entre 2,5 et 1,7. Il en résulte des valeurs de A_{pl} et A_{pr} comprises entre 0,00012 et 0,94 selon les types de fibres.

Ainsi, on peut calculer l' « excès de risque individuel » (ERI) pour le mésothéliome et le cancer broncho-pulmonaire pour les trois variétés de fibres, chrysotile amosite et crocidolite. À titre d'exemple, une exposition cumulée à 1f/ml x a débutant à 30 ans et pour une période maximum de cinq ans correspond à un ERI mésothéliome de $6,5.10^{-3}$ pour la crocidolite, 9.10^{-4} pour l'amosite et 5.10^{-5} pour le chrysotile. De même, l'ERI cancer broncho-pulmonaire pour une exposition cumulée à 1f/ml x années correspond à $8,5.10^{-4}$ pour les amphiboles et 2.10^{-5} pour le chrysotile (AFSSET, 2009 b).

4.2. Cancer broncho-pulmonaire

4.2.1. Cohortes

Dans la **cohorte des mineurs de crocidolite de la mine et l'usine de Wittenoon (Australie)**, 7 000 sujets ont été suivis jusqu'en décembre 2000 (Musk *et al*, 2007) et 2 408 décès ont été enregistrés, dont 281 cancers broncho-pulmonaires et 222 mésothéliomes (Musk *et al*, 2007). L'analyse de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire montre un excès très significatif avec un SMR calculé entre 1,52 (1,35-1,71) et 2,59 (2,30-2,91) selon la méthode utilisée pour gérer les perdus de vue. Les relations entre cancer broncho-pulmonaire et exposition cumulée ont été analysées dans un sous-ensemble de la cohorte élargi aux résidents de la ville de Wittenoon. Une analyse complémentaire (Reid 2008) portant sur les femmes ayant travaillé dans la mine (n = 416) ou résidant dans la ville (n = 2 968) a retrouvé 55 cas de cancers broncho-pulmonaires et un excès non significatif en rapport avec l'exposition cumulée (OR = 1,43 [0,92 – 2,24]).

L'analyse de la **cohorte des mineurs du Québec** porte sur 11 000 mineurs, 8 009 décès et 657 cancers broncho-pulmonaires. On ne retrouve pas d'augmentation du SMR jusqu'à plus de 1000 f/ml.a (Liddell 1997), résultats confirmés par une étude cas-témoins nichée dans la cohorte (Liddell 1998). Dans une étude ancillaire, Vacek (1998) a montré que les niveaux de risque étaient supérieurs dans la région de Thetford Mines par rapport à celle d'Asbestos pour un même niveau d'exposition cumulée. Ce résultat a été attribué à la plus forte contamination en trémolite à Thetford Mines. Chez les **femmes résidentes** de ces deux villes minières ayant une exposition cumulée moyenne de 25 f/ml.a, le mode de calcul utilisé pour cette exposition cumulée a été le même que pour les travailleurs, sans prendre en compte le fait que l'exposition dure 24 heures/24, 7jours/7. Il sous-estime donc l'exposition par rapport au calcul traditionnel des expositions en milieu de travail, et correspond en réalité à une « exposition travailleur » de 105 f/ml.a) ; le modèle EPA prévoyait un excès observé entre 0 et 6,5 cas (Camus 1998).

Dans la **cohorte des ouvriers du textile (chrysotile) de Charleston (Caroline du Sud)**, le suivi au 31décembre1990 (Stayner 1997) a montré une relation linéaire sans seuil avec une augmentation du risque de 2 à 3 % pour chaque f/ml.a. Une étude cas-témoins dans la cohorte avait confirmé un risque significatif à 2,1 (1,1–4,0) pour une exposition comprise entre 2,7 et 6,8 f/ml.a, avec une relation linéaire au-delà. Le modèle excluait l'existence d'un seuil (Stayner 1997). L'actualisation du suivi au 21décembre 2001 (Hein 2007) a confirmé ces résultats en montrant un SMR significativement élevé dès le premier groupe d'exposition cumulée (< 1,5 f/ml.années) à 1,74 (1,09-2,64). Le coefficient d'exposition cumulée était calculé à 0,019. Les différences entre les travailleurs blancs et non blancs de la cohorte, et celles observées au niveau de la cohorte des mineurs du Québec qui produisaient le chrysotile utilisé à Charleston, ont été attribuées aux caractéristiques dimensionnelles des fibres (fibres longues > 10µm et fines < 0,25µm), (Stayner 2008). Ces données ont été modélisées par Richardson (2009), qui utilise un modèle d'expansion clonale en deux étapes : selon ce modèle, le risque est maximum entre 40 et 65 ans avec une estimation à 0,053 (0,023-0,124) par f/ml.a avant l'âge de 65 ans.

Dans une autre **industrie textile de Caroline du Nord**, les résultats montrent un risque significatif à partir d'une exposition cumulée > 152 f/ml.a à 1,88 (1,14-3,08), correspondant à un excès de risque de 1,102 (1,04-1,16) pour 100 f/ml.a.

Les autres cohortes récentes montrent des résultats discordants.

- Dans les **mines de vermiculite de Libby** (McDonald 2004, Sullivan 2007), on retrouve un excès de risque de 0,36 (0,03-1,20) pour 100 f/ml.a. Dans une étude complémentaire, Sullivan (2007) retrouvait un SMR à 1,6 (1,1-2,5) pour une exposition cumulée entre 5 et 23 f/ml.a.

- Dans l'étude de Koskinen (2002) sur la **cohorte des travailleurs du BTP finlandais**, on retrouve une relation dose-effet avec un risque significatif seulement pour les niveaux les plus élevés de l'index d'exposition (dernier quartile).
- En revanche, l'étude de la **population active des Finlandais** retrouve également une relation entre exposition cumulée et risque de cancer, avec un risque relatif à 1,06 (1,00-1,12) chez l'homme dès le premier tercile (< 2 f/ml.a).
- Ces résultats rejoignent ceux de la **cohorte des poseurs de lignes téléphoniques français** (Meguellati-Hakkas, 2006), qui retrouvent un risque relatif à 2,1 (1,1-4,0) pour une concentration > 1,73 f/ml.a.
- Enfin, l'étude de la **cohorte des chantiers navals de Portsmouth** (Seel 2007) trouve un odds ratio à 1,04 (1,00-1,09) pour une exposition cumulée à 1000 f/cc.jours, soit environ 4 f/ml.a.

4.2.2. Études cas-témoins en population générale

Parmi les études cas-témoins réalisées en population générale, peu ont fait l'objet d'une estimation individuelle des expositions à l'amiante et permettant d'étudier des relations dose-effet.

Parmi les études postérieures à 1996, on peut retenir **l'étude suédoise** (Gustavsson *et al*, 2000, 2002) portant sur plus de mille cas. L'exposition a été estimée par un hygiéniste, en aveugle par rapport à la maladie. Une exposition à l'amiante a été retrouvée dans 20 % des cas et 14,4 % des témoins. Un indice cumulé d'exposition a été constitué pour chaque emploi du calendrier. Le risque relatif ajusté sur l'âge, le tabac et les autres cancérogènes professionnels est égal à 1,48 (1,01-2,17) pour une exposition cumulée entre 1 et 1,5 f/ml.a et 1,68 (1,15-2,46) pour une exposition cumulée supérieure à 1,5 f/ml.a. Cela correspond à un accroissement du risque de 14 % par f/ml.a. La relation dose-effet correspond à un modèle linéaire. Dans cette étude, la fraction attribuable à l'amiante est estimée à 4 % avec une interaction avec le tabac entre additif et multiplicatif.

Une étude de même dimension a été réalisée en **Allemagne** (Pohlabeln *et al*, 2002) sur 839 cas, dont près de 40 % ont été exposés (contre 33 % chez les témoins). Une relation linéaire avec l'exposition cumulée est retrouvée avec un doublement du risque de cancer pour une exposition à 25 f/ml.a.

Cette étude a été réunie avec **une autre étude allemande** (Kreinbrock *et al*, 2001) sortant à 3 259 le nombre de cancers broncho-pulmonaires. L'exposition cumulée a été exprimée en « fibre.années » ($1 \text{ fa} = 1 \text{ an} \times 10^6 \text{ f/m}^3 = 1 \text{ f/ml.a}$). Une exposition à l'amiante a été retrouvée dans 33,2 % des cas et 23,3 % des témoins. Les odds ratios calculés étaient de 1,8 (1,2-2,6) pour plus de 50 fa. Cette étude a montré que le risque diminue avec le temps écoulé depuis la dernière exposition de l'ordre de 50 % après vingt ans depuis la dernière exposition.

4.3. Mésothéliome

Le mésothéliome est une tumeur rare dans la population générale non exposée (1 cas/an par million d'habitants ou 0,5 à 1 cas pour 10 000 sujets vie entière). La fraction attribuable aux expositions professionnelles à l'amiante est supérieure à 80 % chez l'homme, mais moins de 50 % chez la femme.

4.3.1. Cohortes

Les principales données décrivant les relations dose-effet proviennent des cohortes. Parmi les études récentes, les plus intéressantes concernent les populations exposées aux amphiboles ou à des expositions mixtes chrysotile-amphiboles.

La cohorte la plus importante concerne les **mineurs de crocidolite de Wittenoon en Australie**.

En 2004, Berry *et al* recensaient 231 décès par mésothéliome sur une population de 6 900 mineurs, soit 9 % des décès connus (dont 85 % atteignent la plèvre et 15 % le péritoine). La latence par rapport au début de l'exposition la plus courte était de treize ans et la plus longue de cinquante-trois ans.

Le modèle décrivant les données est de type :

$$\text{Décès} = C (t - w)^k e^{-\lambda t}$$

avec :

C = exposition cumulée

t = temps écoulé depuis le début

w = latence sans augmentation de risque

λ = coefficient d'élimination de la crocidolite du poumon

Le nombre de cas observés est le mieux prédit par le modèle où :

k = 5,4 ; w = 5 ans ; λ = 15 %/an

Le nombre important de mésothéliomes péritonéaux à Wittenoon a permis de tester la relation avec l'exposition cumulée : on a démontré (Reid 2005), dans une série de 76 cas diagnostiqués dans une population de 1 988 travailleurs de Wittenoon faisant l'objet d'un suivi médical, une différence significative dans les indices d'exposition cumulée (en f/ml.années) moyens entre les sujets non malades [5 (2-13)], les sujets atteints de mésothéliomes pleuraux [13 (6-29)] et les mésothéliomes péritonéaux [38 (16-135)].

Plusieurs études ont été menées chez les **résidents de Wittenoon**. Hansen *et al* (1998) ont identifié une cohorte de 4 659 résidents (exposition estimée à 1 f/ml de 1943 à 1957 ; 0,5 f/ml de 1958 à 1966 et une évolution entre 0,5 et 0,01 f/ml entre 1966 et 1992). Vingt-sept mésothéliomes ont été observés sur 460 décès enregistrés. L'exposition cumulée médiane était estimée à 15 f/ml.a (range 0,5-40). L'incidence (par million de personnes-années) était de 106 pour une exposition cumulée à 7 f/ml.a, 367 entre 7 et 20 f/ml.a et 1 953 au-dessus de 20 f/ml.a. L'incidence en Australie de l'Ouest est de 50 par million de personnes.années chez l'homme et 8 par million de personnes.années chez la femme. Dix ans plus tard, Reid *et al* (2007) ont identifié 67 cas dans cette population. Les premiers résultats ont été confirmés. La pente de la courbe dose-réponse était significativement plus importante chez la femme que chez l'homme. Par ailleurs, la proportion de mésothéliomes péritonéaux était de 3/63. Dans une étude restreinte aux femmes (Reid *et al*, 2008), l'analyse confirmait l'excès de risque de mésothéliome et la relation dose-effet. De plus, il est apparu que les femmes ayant travaillé dans la mine avaient une exposition cumulée plus faible (médiane = 3,6 f/ml.a), du fait d'une durée courte (médiane 2,2 ans), que les résidentes (médiane 12,2 f/ml.a) qui avaient une durée de séjour médian de 4,5 années. Chez les femmes ayant travaillé dans la mine, le risque augmente de 75 % pour chaque unité de f/ml.a. Cette augmentation est trois fois plus importante chez les résidentes. À noter que l'augmentation du risque de cancer broncho-pulmonaire n'était pas significative.

La cohorte des masques à gaz de Nottingham (UK) (exposition principale au crocidolite) est également très spectaculaire (Mc Donald 2006) : sur 567 sujets retracés à partir des listes initiales des sujets n'ayant travaillé que de 1940 à 1944, 491 étaient décédés, dont 40 cancers broncho-pulmonaires [SMR 2,1 (1,5-2,8)] et surtout 65 mésothéliomes (54 confirmés) avec un risque significativement très élevé [SMR = 111,5 (84,5-146,8)]. Comme à Wittenoon, il existe une proportion importante de mésothéliomes péritonéaux (28 %). À noter qu'aucun cas n'a été enregistré dans les huit dernières années, faisant évoquer une épuration de la crocidolite, ce que semble confirmer une étude biométriologique réalisée sur 70 cas autopsiques de la cohorte (Berry *et al*, 2009).

La **cohorte des mineurs du Québec** apporte également des informations importantes puisqu'il s'agit d'une mine de chrysotile. Sur 11 000 travailleurs et 8 009 décès enregistrés,

38 mésothéliomes ont été observés. À noter le gradient de proportion de mésothéliome par rapport aux décès en fonction du contact avec les amphiboles : 0,9 % dans l'usine d'Asbestos ayant manipulé de la crocidolite, 0,61 % sur le site minier de Thetford Mines, le plus contaminé par la trémolite, et 0,24 % sur le site minier d'Asbestos.

Comme à Wittenoon, une étude a été menée chez les **femmes résidentes des sites miniers**. Un indice cumulé d'exposition a été reconstitué, retrouvant une exposition médiane calculée de 25 f/ml.a [range 5-125], correspondant en fait comme expliqué plus haut à une exposition « travailleur » de 105 f/ml.a (Camus *et al*, 1998). L'application du modèle de risque élaboré par l'EPA (INSERM, 1997) conduisait à une estimation de 150 (30-750) cas à Asbestos et 500 (100-2500) cas à Thetford Mines : en fait un et dix cas ont été observés respectivement sur ces deux sites (Camus *et al*, 2002 b). Une étude cas-témoins nichée dans cette cohorte de femmes a montré des valeurs de 226 f/ml.a (range 84-525) pour les cas et 84 f/ml.a (range 0-189) sur les témoins (Case 2002).

Parmi les autres cohortes publiées (tableau annexe) récemment, on retient surtout la réactualisation des 5 000 **ouvriers de la transformation d'amiante de Londres** (Berry *et al*, 2000), avec une exposition à un mélange chrysotile et amphiboles, qui a observé sur 1 249 décès 232 cancers broncho-pulmonaires et 100 mésothéliomes, dont 48 % de formes péritonéales, avec une relation très significative avec l'exposition (pas de données de mesures de niveau d'exposition).

Enfin, dans une actualisation de la cohorte des 3 443 **travailleurs de l'amiante-ciment de Casal Monferrato** (exposition mixte chrysotile et amphiboles), dont 1 960 sont décédés et chez lesquels 139 cancers de la plèvre et 56 du péritoine ont été enregistrés, il n'y a pas de données sur les expositions cumulées, mais cette observation permet de décrire la relation avec le temps écoulé depuis la première exposition. Comme dans la cohorte des masques à gaz, la courbe de prévalence du cancer de la plèvre en fonction du temps écoulé correspond à un modèle impliquant l'épuration des fibres (modèle « Elimination ») : $I_t = C (t-w)^k \cdot \exp(-\lambda t)$. Ce modèle correspond à celui utilisé également à Wittenoon. Ce modèle ne s'applique pas aux cancers du péritoine (Barone-Adesi 2008).

À noter enfin l'excès de risque de mésothéliome sans relation dose-effet observé dans la **cohorte des mineurs de vermiculite** (Mc Donald 2004).

Enfin, **l'étude de Charleston** (chrysotile quasi-exclusif) (Hein 2007) a permis d'observer 1 961 décès dans la population des 3 072 ouvriers suivis jusqu'en 2001, parmi lesquels on enregistre 198 décès par cancers broncho-pulmonaires (contre 101,7 attendus) et seulement 3 cas de mésothéliomes ! Rappelons que la médiane de l'exposition cumulée est estimée 5,5 f/ml.a (range 0,1-699,8).

De même, dans l'étude de 5 770 **ouvriers du textile de Caroline du Nord**, sur 2 583 décès, on observe 277 cancers broncho-pulmonaires (141,6 attendus) et 8 mésothéliomes (4 pleuraux et 4 péritonéaux) pour une exposition cumulée à 17,1 f/ml.a de moyenne (range < 0,1-2943,4) (Loomis *et al*, 2009).

5. Affections respiratoires non malignes

5.1. Asbestose

L'asbestose est une fibrose interstitielle diffuse qui se distingue des fibroses idiopathiques par la notion d'exposition à l'amiante et la mise en évidence de corps asbestosiques ou de fibres d'amiante en quantité significative (Helsinki 1997).

Ne sont donc prises en compte dans cette étude que les séries où le diagnostic a porté sur une histologie ou un scanner thoracique.

5.1.1. Séries autopsiques

Deux séries autopsiques récentes réalisées à l'intérieur de deux cohortes ont permis d'apporter des relations dose (biométrie) – effet (constatations anatomopathologiques) intéressantes.

Dans la cohorte **des ouvriers du textile** (chrysotile exclusif) **de Charleston** (Green *et al*, 1997), 54 autopsies ont pu être comparées à des autopsies systématiques réalisées dans les mêmes hôpitaux. Une corrélation significative ($r = 0,67$ $p < 0,0001$) a été trouvée entre l'indice d'exposition cumulée et la concentration de fibres dans les poumons (chrysotile et trémolite). La fibrose pulmonaire était reliée à l'indice d'exposition cumulée ($r = 0,60$ $p < 0,01$) et à la concentration de fibres ($r = 0,61$ $p < 0,0001$). La concentration en trémolite était un meilleur prédicteur. Seulement trois cas avec un grade de fibrose ≥ 2 ont été décrits dans le groupe < 20 f/ml.a. S'il n'est pas possible d'affirmer l'existence d'un seuil, ces données confirment la rareté de la fibrose pulmonaire en dessous des 25 f/ml.a proposés par Doll et Peto en 1985 comme seuil de l'asbestose (INSERM 1997).

Dans l'étude de Magnani *et al* (1998), 10 autopsies provenant de la **cohorte des travailleurs de l'usine d'amiante-ciment de Casal Monferrato** ont été comparées à 31 autopsies réalisées chez des résidents de cette ville. Il existe un excès de corps asbestosique et de fibres nues d'amiante chez les sujets avec fibrose pulmonaire (8/10 exposés professionnellement et 11/31 exposés environnementalement). Le degré de fibrose était plus élevé dans le groupe exposé professionnellement (7/10 Grade ≥ 2) qu'environnementalement (2/31 Grade ≥ 2).

5.1.2. Série avec tomодensitométrie

Exposition homogène

- Soulat *et al* en 1999 ont montré dans une série de 170 **retraités d'une usine de fabrication de nitrate** la présence d'opacités interstitielles chez 20,6 % des sujets (et des plaques pleurales chez 66,5 %). Il n'y avait pas d'indication sur l'exposition cumulée.
- Algranti *et al* en 2001 ont suivi 828 sujets d'une **usine d'amiante-ciment du Brésil** (principalement chrysotile). Une asbestose a été diagnostiquée dans 8,9 % des cas. Le temps écoulé depuis la première exposition était un meilleur prédicteur que l'indice de dose cumulée (lui-même bien meilleur prédicteur de la fibrose pulmonaire que de la fibrose pleurale dans cette série).
- Ameille *et al* en 2007 ont suivi 269 **ouvriers de la RATP** ayant une faible exposition (moyenne $1,7 \pm 2,3$ f/ml.a). Seulement quatre sujets avaient des opacités interstitielles (1,6 %), dont un seul avait des images visibles sur plusieurs coupes : ces résultats sont en faveur d'un niveau d'exposition sans effet fibrosant sur le parenchyme pulmonaire.
- Enfin, De Raeve *et al* en 2001 ont suivi 100 volontaires ayant eu une **exposition passive dans un immeuble du secteur tertiaire** ayant des flocages contenant de l'amiante. Aucun cas de fibrose pulmonaire n'a été détecté (pas d'indice d'exposition cumulée disponible).

Exposition hétérogène

En population générale, trois études récentes sont interprétables :

- Dans une série de 772 sujets ayant été professionnellement exposés à l'amiante, Mastrangelo *et al* (2009) ont retrouvé 14 cas d'asbestoses associées à des expositions estimées en moyenne à 367 ± 682 f/c.a. Il existe une relation dose-effet avec un risque relatif significatif à 11,6 [1,7 - ∞] au-delà de 160 f/ml.a.

- Dans une série normande de 630 anciens travailleurs de l'amiante, Paris *et al* (2004) ont retrouvé 7 % de fibrose pulmonaire avec seulement 2 cas sur 51 en dessous de 25 f/ml.a. Il existait une relation dose-effet avec un excès de risque de 1,004 (1,002-1,005) par f/ml.a. Cette même série, réactualisée en 2008 (Paris *et al*, 2008), a permis de montrer sur 61 cas d'asbestoses /1011 sujets (6,0 %) que le temps depuis la première exposition ($p < 0,0001$) et l'exposition cumulée ($p < 0,0001$) étaient associés de façon indépendante à la prévalence de l'asbestose.
- Dans une série plus large de 5 545 anciens salariés exposés à l'amiante dans le programme APEXS, les opacités interstitielles (6,8 %) étaient associées à l'exposition cumulée ($p < 0,0001$), sans relation avec le temps écoulé depuis la première exposition (Paris 2009). Une étude complémentaire est en cours pour évaluer la relation dose-effet pour les anomalies devant faire retenir le diagnostic d'asbestose.

5.1.3. Cohortes : données de mortalité

Les études de cohortes apportent une information beaucoup plus fragile. Elles sont fondées sur les certificats de décès dont la précision est très discutable en dehors des cancers. Trois cohortes peuvent néanmoins contribuer à apporter des éléments récents dans la caractérisation de la relation dose-effet.

Dans la **cohorte de l'amiante textile de Charleston**, les décès correspondent à deux entités : pneumoconiose ($n = 85$) et asbestose ($n = 62$). Cette différence est probablement très discutable. Si l'on regarde exclusivement les asbestoses, le risque (*hazard rate*) est décrit par la relation $(E + 0,9)^x / (0,9)^x$ où E est l'index cumulé en f/ml.a, où x est déterminé par les classes d'âge : $x = 1,52$ pour âge < 50 ans, 1,5 entre 50 et 59 ans, 1,20 entre 60 et 74 ans et 0,62 à partir de 75 ans). Le temps écoulé depuis la première exposition n'intervient pas dans le modèle (Hein *et al*, 2007). En pratique, le risque de mourir d'une maladie respiratoire non cancéreuse devient significatif à partir de la classe < 3 f/ml.a : SMR = 2,32 (1,27-3,89). Une analyse complémentaire des données confirme que l'asbestose est compatible avec un modèle non linéaire avec un excès de risque calculé pour 4,5 f/ml.a de $2 \cdot 10^{-3}$. Aucun seuil n'a été mis en évidence (Stayner *et al*, 1997). Enfin, les relations avec les critères dimensionnels fondés sur la réanalyse des filtres de prélèvement d'air en META montrent que les meilleurs prédicteurs des décès par fibrose pulmonaire sont le diamètre inférieur à $0,25 \mu\text{m}$ et la longueur entre 10 et $20 \mu\text{m}$. En revanche, l'exposition cumulée aux fibres courtes ($L < 5 \mu\text{m}$) correspond mieux aux données observées. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait de la forte corrélation entre les classes de longueur et de diamètre (Stayner *et al*, 2008).

Dans l'autre **cohorte d'ouvriers de l'amiante textile de Caroline du Nord**, le risque de décéder d'une « pneumoconiose » augmente avec l'exposition cumulée de 1,24 (1,18-1,31) pour 100 f/ml.a (Loomis *et al*, 2009). Le risque plus faible qu'à Charleston semble plus lié à la stratégie mise en œuvre dans cette cohorte (avec exclusion des postes les plus exposés pour les ouvriers présentant des signes radiologiques de fibrose sur la radiographie standard) qu'à une différence de distribution des longueurs et des diamètres entre les deux cohortes (Dement, 2009).

Enfin, dans la **cohorte des mineurs de vermiculite de Libby**, on retrouve également une relation dose-effet avec les décès attribués à l'asbestose : les SMR augmentent de 37,3 (7,5-122,3) pour une exposition cumulée inférieure à 50 f/ml.a et à 749,1 (373-1367) pour une exposition cumulée > 250 f/ml.a (Sullivan *et al*, 2007).

5.2. Fibrose pleurale

Le domaine n'a pas été correctement étudié, en dehors des séries de radiographies pulmonaires conventionnelles. Celles-ci ont bien montré une relation avec la dose et avec le temps écoulé depuis la première exposition. Néanmoins, du fait de la mauvaise sensibilité de

cet examen, nous ne nous intéresserons qu'aux données autopsiques ou tomodensitométriques.

5.2.1. Séries autopsiques

Très peu d'études récentes se sont intéressées aux plaques pleurales depuis l'étude de Karjalainen *et al* (1994), qui avait bien revu les études antérieures et avait montré le rôle majeur de l'âge dans une étude réalisée sur 288 autopsies consécutives en milieu urbain : la prévalence des plaques passait de 12 % à moins de 40 ans à 77 % à plus de 60 ans. De plus, il a estimé la fraction attribuable à l'amiante à 24 % pour les plaques isolées et 43 % pour les plaques diffuses. Le risque augmentait aussi significativement avec la concentration d'amiante dans le poumon, avec un OR à 8,1 (2,7-24) pour une concentration $> 10^6$ fibres (toutes variétés, $L > 1 \mu\text{m}$)/g poumon sec. Cette étude montrait également une relation avec l'exposition au tabac ajustée sur la quantité d'amiante dans le poumon : le risque chez le fumeur était à 5,6 (1,5-21).

L'autre série provient de **l'étude autopsique de l'hôpital de Monfalcone** (présence de chantiers navals). Sur 3 005 autopsies, les plaques pleurales ont été retrouvées chez 70 % des hommes et 24 % des femmes, avec une relation avec l'âge au-dessus de 30 ans chez les hommes et 50 ans chez les femmes (Bianchi *et al*, 1997). Bien qu'il n'existe pas de données sur l'exposition, cette étude peut refléter l'importance de la contamination dans ce site industriel.

5.2.2. Séries cliniques avec tomodensitométrie

Exposition homogène

- Dans l'étude des **retraités de l'usine de production de nitrate** (Soulat *et al*, 1999) déjà citée, 66,5 % des sujets avaient des plaques pleurales, la majorité correspondant à des intensités d'exposition considérées comme élevées.
- Dans l'étude des **retraités de l'usine d'amiante-ciment de Belgique** (Van Cleemput *et al*, 2001) correspondant à une exposition moyenne de 26,3 f/ml.a (range 16,4 à 98,7), les auteurs n'ont pas retrouvé de relation entre exposition cumulée et étendue des plaques sur les 51/73 sujets où des plaques ont été visualisées.
- Dans l'autre étude des **retraités brésiliens de l'amiante-ciment** (Algranti *et al*, 2001), 29,7 % des 828 sujets avaient des plaques. Le temps écoulé depuis la première exposition était le meilleur paramètre prédictif de la survenue de plaques. À noter que l'index cumulé d'exposition et la durée d'exposition n'étaient pas associés au risque de développer des plaques.
- Dans l'étude sur les **expositions passives d'un immeuble belge du secteur tertiaire**, des plaques ont été vues par trois lecteurs chez huit sujets : à noter que cette population était jeune (54 ± 4 ans) et un temps écoulé depuis la première exposition entre treize et trente-deux ans. Les auteurs insistaient sur les difficultés de lecture de ces images très discrètes (De Raeve, 2001).
- Les mêmes constatations ont été faites dans **l'étude des travailleurs de la RATP** (Ameille *et al*, 2007) chez des sujets jeunes (54 ± 2 ans) peu exposés ($1,7 \pm 2,3$ f/ml.a) : 9,7 % des 269 sujets avaient des images compatibles avec des plaques discrètes (unilatérales dans 65 % des cas et ne dépassant pas 2 mm d'épaisseur dans 54 % des cas).

Exposition hétérogène

- Dans le **suivi post-exposition de Normandie** (Paris *et al*, 2008), l'analyse fine des données des 474 cas avec plaques pleurales (46,9 % de l'échantillon) a montré que le temps écoulé depuis la première exposition, d'une part, et l'exposition cumulée ou la durée

d'exposition, d'autre part, étaient associés indépendamment à la prévalence et l'incidence des plaques. Le modèle développé à partir des données estime l'augmentation de l'incidence des plaques entre 0,8 et 2,4 % par an pour une exposition moyenne d'1 f/ml.

- Dans le **suivi post-exposition multicentrique français (étude APEXS), l'interprétation initiale** du scanner thoracique a montré que 15,9 % des 5 545 sujets avaient des plaques pleurales. À nouveau ces données ont confirmé que le temps écoulé depuis la première exposition ($p < 0,0001$) et l'indice cumulé d'exposition ($p < 0,02$) étaient associés indépendamment à la fréquence des plaques pleurales détectées par le radiologue ayant pratiqué l'examen. Soixante-quinze pour cent de la population avaient entre 60 et 75 ans. La fréquence des plaques en fonction des quartiles d'exposition cumulée simplifiée calculés dans cette étude était respectivement de 11,5 %, 14,4 %, 16,5 % et 20,6 %. Cette étude a également permis de décrire la fréquence des plaques en fonction du métier et de l'industrie : de 8,8 % chez les mécaniciens automobiles à 36,8 % chez les isolateurs et de 7,8 % dans la réparation automobile à 36 % dans la réparation navale (Paris *et al*, ERJ 2009).

- Enfin, **l'étude des retraités exposés italiens** (Mastrangelo *et al*, 2009) a confirmé également sur 187 cas avec plaques pleurales (24,2 %) et 50 cas d'épaississements pleuraux diffus (6,5 %) un lien significatif avec le temps écoulé depuis la première exposition et l'exposition en pic (plaques pleurales). Cette association était limitée au temps écoulé depuis la première exposition pour les épaississements pleuraux diffus.

La fibrose pleurale n'était pas associée à l'indice cumulé d'exposition exprimé en f/ml.a.

6. Modèle de survie

Influence de l'exposition sur la survie globale

Si l'on admet que les effets respiratoires sont les principaux impacts de l'exposition à l'amiante, il est intéressant de retenir l'étude d'Albin *et al* (1996) qui a comparé la survie d'une **cohorte d'une usine d'amiante-ciment** à celle d'une cohorte non exposée. L'augmentation du risque survenait surtout dans la période de vingt à quarante ans après le début de l'exposition, en fonction de l'index d'exposition cumulée : comparé aux expositions inférieures à 4 f/ml.a, le *hazard ratio* passait à 1,75 (0,67-4,58) entre 4 et 10 f/ml.a et 1,81 (0,73-4,48) pour plus de 10 f/ml.a.

7. Influence des caractéristiques minéralogiques et dimensionnelles

7.1. Influence de la nature physico-chimique des diverses variétés d'amiante

Deux méta-analyses récentes reprennent la problématique des différences de risque selon les différences de caractéristiques physico-chimiques. Dans le travail de Hodgson et Darnton (2000), le gradient de risque spécifique pour le mésothéliome pour les trois principales variétés d'amiante commercialisées est de l'ordre de 1/100/500 respectivement pour le chrysotile, l'amosite et la crocidolite. Pour le cancer broncho-pulmonaire, les excès de risque sont similaires entre crocidolite et amosite (de l'ordre de 5 % d'excès de risque par f/ml.années). Pour le chrysotile, les différences observées entre la cohorte de textile de Charleston (0,5 % par f/ml.année) et les mines du Québec (0,1 % par f/ml.a) conduit à une estimation du gradient entre chrysotile et amphibole entre 1/10 et 1/50.

Berman et Crump (2008) ont réactualisé les facteurs K_L et K_M (respectivement coefficient pour le cancer broncho-pulmonaire et coefficient pour le mésothéliome) dans le modèle EPA (INSERM, 1997)). Quatre cohortes disposant de bonnes évaluations des doses ont été récemment réactualisées : l'usine textile de Charleston et la cohorte des mineurs du Québec pour le chrysotile, la cohorte des mineurs de Wittenoon pour la crocidolite et la cohorte des isolateurs de Paterson pour l'amosite. L'estimation du K_L a été réalisée sur la base de 18 cohortes au lieu des 13 utilisées dans l'étude initiale de l'EPA et le K_M sur la base de 12 cohortes au lieu des 4 de l'EPA. Les valeurs du K_M sont plus basses pour les cohortes

exposées principalement au chrysotile et plus élevées pour les amphiboles. Pour le K_L , les différences persistent entre Charleston et les mines du Québec. La deuxième méta-analyse de Berman et Crump (2008) tente d'expliquer les incohérences dans les résultats pour une variété de fibres donnée sur la base des caractéristiques granulométriques. L'analyse sur la base des longueurs ne permet pas d'exclure le risque lié aux fibres courtes inférieures à 5 μm .

7.2. Influence des critères dimensionnels : rôle des fibres courtes et des fibres fines

Très peu d'études ont analysé directement le rôle des caractéristiques dimensionnelles : elles impliquent l'utilisation de la META dans le dénombrement des fibres selon leur caractéristique. C'est essentiellement dans la cohorte de Charleston (USA) de textile que des analyses combinées des filtres en MOCP et en META ont pu être réalisées récemment. L'analyse de Stayner *et al* (2008) a montré que les risques de cancer broncho-pulmonaire et d'asbestose étaient associés aux fibres fines ($d < 0,25$). En revanche, si la longueur $> 10 \mu\text{m}$ était le plus fort prédicteur du cancer broncho-pulmonaire, le modèle fondé sur les fibres de longueur $< 5 \mu\text{m}$ correspondait mieux aux données de l'asbestose. Malgré les limites de ces analyses dues à une très forte corrélation des caractéristiques dimensionnelles entre elles, ces résultats apportent un éclairage intéressant pour expliquer les différences très importantes de risque (cancer broncho-pulmonaire) entre les travailleurs blancs et non blancs de la cohorte de Charleston (augmentation significative du SMR dès 1,5 f/ml.a chez l'homme blanc, alors qu'elle ne le devient que pour 120 f/ml.a pour l'homme non blanc). Les mêmes différences s'observent pour la fibrose pulmonaire (SMR à 172,5 (105-266) pour l'homme blanc et 129,5 (35,3-331,2), alors que les niveaux d'exposition en fibres (MOCP) sont sensiblement plus élevés : la médiane est à 4,4 [range 0,1-699] f/ml.a pour les hommes blancs et 14,5 [range 0,4-682] pour les hommes non blancs).

L'explication proposée est liée au fait que les premiers travaillent dans des secteurs où les fibres sont plus longues et fines que les seconds.

Une explication analogue est proposée pour tenir compte des discordances entre les excès de risque de cancers broncho-pulmonaires observés à partir de 1,5 f/ml.a à Charleston (Hein 2007), alors que les mineurs du Québec qui extraient et préparent le chrysotile utilisé à Charleston n'ont pas de risque détectable au-dessous de 300 mppcf.a, soit environ 1000 f/ml.a (Liddell 1998).

8. Conclusion

L'analyse des relations dose-effet observées dans les diverses études cliniques et épidémiologiques récemment publiées confirme une grande hétérogénéité des résultats d'une étude à l'autre, pour un même type d'affection respiratoire, et surtout d'une affection à l'autre.

Plusieurs raisons expliquent ces résultats :

- les modalités de la reconstitution de la dose cumulée et la définition des critères diagnostiques des affections retenues sont très spécifiques de chaque étude. Cela permet des comparaisons entre les affections observées dans une même étude, mais rend difficile la comparaison d'une étude à l'autre ;
- la diversité des caractéristiques des expositions réelles à l'amiante d'une étude à l'autre. Il apparaît que la réactivité biologique (mécanismes d'action), et donc la relation dose-effet, est liée aux caractéristiques physico-chimiques des fibres (variétés minéralogiques, caractéristiques dimensionnelles). Le profil d'exposition de chaque cohorte selon ces caractéristiques est dépendant de l'histoire industrielle de chaque cohorte, y compris au niveau de chaque poste de travail (groupe homogène d'activité et donc d'exposition) au sein de la cohorte. Ces informations sont rarement complètement disponibles ;
- la non prise en compte des cofacteurs susceptibles de contribuer aux affections recherchées (et souvent corrélées aux fluctuations des expositions à l'amiante du fait du procédé de travail ou des moyens de protection mis en place). Si le problème du tabac est bien connu (mais rarement disponible dans les cohortes), celui des expositions professionnelles à d'autres aérocontaminants respiratoires (silice, autres particules,

hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux, autres fibres...) est exceptionnellement retenu dans les analyses de la relation amiante/affections respiratoires.

Ces raisons expliquent le choix d'un modèle pragmatique qui a été fait initialement par l'US-EPA, repris par l'INSERM et retenu dans les récentes réflexions de l'AFSSET sur les stratégies d'aide à la gestion des risques.

En pratique, les données publiées récemment permettent de confirmer les relations dose-effet pour chacune des affections respiratoires (cancer broncho-pulmonaire, mésothéliome pleural, fibrose pulmonaire et fibrose pleurale) à partir des indicateurs clés d'exposition (indice cumulé d'exposition, temps écoulé depuis la première exposition). Si ces études ne peuvent pas identifier un seuil d'exposition en dessous duquel le risque est nul, l'analyse des relations dose-effet peut donner, affection par affection, les éléments sur lesquels appuyer le choix d'un niveau d'exposition à partir duquel un suivi médical pourra être raisonnablement proposé. En revanche, ce choix sera nécessairement une démarche liée à un compromis social autant que médical, dépendant avant tout des objectifs donnés à ce suivi. La démarche ne sera pas la même si l'objectif est de dépister un cancer broncho-pulmonaire, un mésothéliome, une asbestose ou des plaques pleurales (à visée sociale ou à visée médicale), ou s'il vise plutôt à une éducation des personnes ayant été exposées.

Références bibliographiques

AFSSET (a) : « Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante. Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante ». AFSSET. 2009 ; Rapport d'expertise collective. Saisine n°2005-001 : 394 pages.

AFSSET (b) : « Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les fibres d'amiante ». AFSSET. 2009 ; Rapport d'expertise collective. Édition scientifique : Air et agents chimiques : 97 pages.

Albin M., Horstmann V., Jakobsson K., Welinder H. « *Survival in cohorts of asbestos cement workers and controls* ». *Occup Environ Med.* 1996;53:87-93.

Alfonso H.S., Fritschi L., de Klerk N.H., Olsen N., Sleith J., Musk A.W. « *Effects of asbestos and smoking on the levels and rates of change of lung function in a crocidolite exposed cohort in Western Australia* ». *Thorax.* 2004;59:1052-6.

Algranti E., Mendonca E.M., DeCapitani E.M., Freitas J.B., Silva H.C., Bussacos M.A. « *Non-malignant asbestos-related diseases in Brazilian asbestos-cement workers* ». *Am J Ind Med.* 2001;40(3):240-54.

Ameille J., Brochard P., Brechot J.M., Pascano T., Cherin A., Raix A., Fredy M., Bignon J. « *Pleural thickening: a comparison of oblique chest radiographs and high-resolution computed tomography in subjects exposed to low levels of asbestos pollution* ». *Int Arch Occup Environ Health.* 1993;64(8):545-8.

Ameille J., Mattei N., Laurent F., Letourneux M., Paris C., Clement A., Chamming S., Conso F., Pairon J.C. « *Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure* ». *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:1352-7.

ANAES. « Conclusion du jury de la conférence : stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante ». *Rev Mal Respir.* 1999;16:1356-62.

Andrion A., Pira E., Barocelli M.P., Mollo F. « *Indicators of asbestos exposure in autopsy routine. 1. Lung asbestos bodies and*

occupation ». *Med Lav.* 1983;74(1):35-41.

ATS : « *Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos* ». *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):691-715.

Barone-Adesi F., Ferrante D., Bertolotti M., Todesco A., Mirabelli D., Terracini B., Magnani C. « *Long-term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos: Possible role of asbestos clearance* ». *Int J Cancer.* 2008;123:912-6.

Beigelman-Aubry C., Ferretti G., Mompoin D., Ameille J., Letourneux M., Laurent F. « *Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante* ». *Rev Mal Respir.* 2007;24(6):759-81.

Berman D.W., Crump K.S. « *Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and mesothelioma* ». *Crit Rev Toxicol.* 2008;38 Suppl 1:1-47.

Berman D.W., Crump K.S. « *A meta-analysis of asbestos-related cancer risk that addresses fiber size and mineral type* ». *Crit Rev Toxicol.* 2008;38 Suppl 1:49-73.

Berry G., Newhouse M.L., Wagner J.C. « *Mortality from all cancers of asbestos factory workers in east London 1933-80* ». *Occup Environ Med.* 2000;57:782-5.

Berry G., de Klerk N.H., Reid A., Ambrosini G.L., Fritschi L., Olsen N.J., Merler E., Musk A.W. « *Malignant pleural and peritoneal mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom, Western Australia* ». *Occup Environ Med.* 2004;61(4):e14.

Berry G., Gibbs G.W. « *An overview of the risk of lung cancer in relation to exposure to asbestos and of taconite miners* ». *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008;52:S218-22.

Berry G., Pooley F., Gibbs A., Harris J.M., McDonald J.C. « *Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort* ». *Inhal Toxicol.* 2009;21:168-72.

Bianchi C., Brollo A., Ramani L., Zuch C. « *Pleural plaques as risk indicators for malignant pleural mesothelioma: a necropsy-based study* ». *Am J Ind Med.* 1997;32(5):445-9.

Camus M., Siemiatycki J., Meek B. « *Nonoccupational exposure to chrysotile*

asbestos and the risk of lung cancer ». *N Engl J Med.* 1998;338:1565-71.

Camus M., Siemiatycki J., Case B.W., Desy M., Richardson D., Campbell S. « Risk of mesothelioma among women living near chrysotile mines versus US EPA asbestos risk model: preliminary findings ». *Ann Occup Hyg.* 2002;46 (Supplement 1):95-8.

Case B., Camus M., Richardson J.D., Parent M., Desy M., Siemiatycki J. « Preliminary findings for pleural mesothelioma among women in the Quebec chrysotile mining regions ». *Ann Occup Hyg.* 2002;46:128-31.

De Raeve H., Verschakelen J.A., Gevenois P.A., Mahieu P., Moens G., Nemery B. « Observer variation in computed tomography of pleural lesions in subjects exposed to indoor asbestos ». *Eur Respir J.* 2001;17(5):916-21.

Dement J.M., Brown D.P., Okun A. « Follow-up study of chrysotile asbestos textile workers: cohort mortality and case-control analyses ». *Am J Ind Med.* 1994;26(4):431-47.

Dement J.M., Kuempel E.D., Zumwalde R.D., Smith R.J., Stayner L.T., Loomis D. « Development of a fibre size-specific job-exposure matrix for airborne asbestos fibres ». *Occup Environ Med.* 2008;65:605-12.

Dement J.M., Myers D., Loomis D., Richardson D., Wolf S. « Estimates of historical exposures by phase contrast and transmission electron microscopy in North Carolina USA asbestos textile plants ». *Occup Environ Med.* 2009;66:574-83.

Goldberg M., Imbernon E., Rolland P., Gilg Soit Ilg A., Saves M., de Quillacq A., Frenay C., Chamming's S., Arveux P., Boutin C., Launoy G., Pairon J.C., Astoul P., Galateau-Salle F., Brochard P. « The French National Mesothelioma Surveillance Program ». *Occup Environ Med.* 2006;63:390-5.

Green F.H., Harley R., Vallyathan V., Althouse R., Fick G., Dement J., Mitha R., Pooley F. « Exposure and mineralogical correlates of pulmonary fibrosis in chrysotile asbestos workers ». *Occup Environ Med.* 1997;54(8):549-59.

Gustavsson P., Jakobsson R., Nyberg F., Pershagen G., Jarup L., Scheele P. « Occupational exposure and lung cancer risk: a population-based case-referent study in Sweden ». *Am J Epidemiol.* 2000;152:32-40.

Gustavsson P., Nyberg F., Pershagen G., Scheele P., Jakobsson R., Plato N. « Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden ». *Am J Epidemiol.* 2002;155:1016-22.

Hansen J., Raaschou-Nielsen O., Olsen J.H. « Increased risk of lung cancer among different types of professional drivers in Denmark ». *Occup Environ Med.* 1998;55:115-8.

Hauptmann M., Pohlabeln H., Lubin J.H., Jockel K.H., Ahrens W., Bruske-Hohlfeld I., Wichmann H.E. « The exposure-time-response relationship between occupational asbestos exposure and lung cancer in two German case-control studies ». *Am J Ind Med.* 2002;41:89-97.

Hein M.J., Stayner L.T., Lehman E., Dement J.M. « Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response ». *Occup Environ Med.* 2007;64:616-25.

Helsinki Consensus Report : « Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution ». *Scand J Work Environ Health.* 1997;23(4):311-6.

Henderson D.W., Rodelsperger K., Weitowitz H.J., Leigh J. « After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004 ». *Pathology.* 2004;36:517-50.

Hodgson J.T., Darnton A. « The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure ». *Ann Occup Hyg.* 2000;44:565-601.

INSERM : « Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante ». Expertise collective INSERM. 1997 ; Rapport établi à la demande de la Direction des relations du travail et de la Direction générale de la santé : 392 pages.

Iwatsubo Y., Pairon J.C., Archambault de Beaune C., Chamming's S., Bignon J., Brochard P. « Pleural mesothelioma: a descriptive analysis based on a case-control study and mortality data in Ile de France, 1987-1990 ». *Am J Ind Med.* 1994;26:77-88.

Iwatsubo Y., Pairon J.C., Boutin C., Menard O., Massin N., Caillaud D., Orłowski E.,

- Galateau-Salle F., Bignon J., Brochard P. « *Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study* ». *Am J Epidemiol.* 1998;148:133-42.
- Karjalainen A., Karhunen P.J., Lalu K., Penttila A., Vanhala E., Kyyronen P., Tossavainen A. « *Pleural plaques and exposure to mineral fibres in a male urban necropsy population* ». *Occup Environ Med.* 1994;51(7):456-60.
- Koskinen K., Pukkala E., Martikainen R., Reijula K., Karjalainen A. « *Different measures of asbestos exposure in estimating risk of lung cancer and mesothelioma among construction workers* ». *J Occup Environ Med.* 2002;44:1190-6.
- Laakkonen A., Kyyronen P., Kauppinen T., Pukkala E. « *Occupational exposure to eight organic dusts and respiratory cancer among Finns* ». *Occup Environ Med.* 2006;63:726-33.
- Liddell F.D., McDonald A.D., McDonald J.C. « *The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992* ». *Ann Occup Hyg.* 1997; 41(1):13-36.
- Liddell F.D., McDonald A.D., McDonald J.C. « *Dust exposure and lung cancer in Quebec chrysotile miners and millers* ». *Ann Occup Hyg.* 1998;42(1):7-20.
- Liddell F.D., Armstrong B.G. « *The combination of effects on lung cancer of cigarette smoking and exposure in quebec chrysotile miners and millers* ». *Ann Occup Hyg.* 2002;46:5-13.
- Loomis D., Dement J.M., Wolf S.H., Richardson D.B. « *Lung Cancer Mortality and Fiber Exposures among North Carolina Asbestos Textile Workers* ». *Occup Environ Med.* 2009.
- Magnani C., Mollo F., Paoletti L., Bellis D., Bernardi P., Betta P., Botta M., Falchi M., Ivaldi C., Pavesi M. « *Asbestos lung burden and asbestosis after occupational and environmental exposure in an asbestos cement manufacturing area: a necropsy study* ». *Occup Environ Med.* 1998;55(12):840-6.
- Mastrangelo G., Ballarin M.N., Bellini E., Biccato F., Zannol F., Gioffre F., Zedde A., Tessadri G., Fedeli U., Valentini F., Scozzato L., Marangi G., Lange J.H. « *Asbestos exposure and benign asbestos diseases in 772 formerly exposed workers: dose-response relationships* ». *Am J Ind Med.* 2009;52:596-602.
- McDonald A.D., Case B.W., Churg A., Dufresne A., Gibbs G.W., Sebastien P., McDonald J.C. « *Mesothelioma in Quebec chrysotile miners and millers: epidemiology and aetiology* ». *Ann Occup Hyg.* 1997;41:707-19.
- McDonald J.C., Harris J., Armstrong B. « *Mortality in a cohort of vermiculite miners exposed to fibrous amphibole in Libby, Montana* ». *Occup Environ Med.* 2004;61:363-6.
- McDonald J.C., Harris J.M., Berry G. « *Sixty years on: the price of assembling military gas masks in 1940* ». *Occup Environ Med.* 2006;63(12):852-5.
- Meguelliati-Hakkas D., Cyr D., Stucker I., Fevotte J., Pilorget C., Luce D., Guenel P. « *Lung cancer mortality and occupational exposure to asbestos among telephone linemen: a historical cohort study in France* ». *J Occup Environ Med.* 2006;48:1166-72.
- Musk A.W., de Klerk N.H., Reid A., Ambrosini G.L., Fritschi L., Olsen N.J., Merler E., Hobbs M.S., Berry G. « *Mortality of former crocidolite (blue asbestos) miners and millers at Wittenoom* ». *Occup Environ Med.* 2008;65(8):541-3.
- Parent M., Siemiatycki J., Laplante E., Desy M. « *Risk of lung cancer and mesothelioma associated with occupational exposure to asbestos: a population-based case-control study in Montreal, Canada: ISEE-353* ». *Epidemiology.* 2003;14:Supplement: S69-70.
- Paris C., Benichou J., Raffaelli C., Genevois A., Fournier L., Menard G., Broessel N., Ameille J., Brochard P., Gillon J.C., Gislard A., Letourneux M. « *Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos* ». *Scand J Work Environ Health.* 2004;30:206-14.
- Paris C., Martin A., Letourneux M., Wild P. « *Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: a cross-sectional study* ». *Environ Health.* 2008;7:30.
- Paris C., Thierry S., Brochard P., Letourneux

M., Schorle E., Stoufflet A., Ameille J., Conso F., Pairon J.C. « *Pleural plaques and asbestosis: dose- and time-response relationships based on HRCT data* ». *Eur Respir J.* 2009;34:72-9.

Pohlabeln H., Wild P., Schill W., Ahrens W., Jahn I., Bolm-Audorff U., Jockel K.H. « *Asbestos fibreyears and lung cancer: a two phase case-control study with expert exposure assessment* ». *Occup Environ Med.* 2002;59:410-4.

Reid A., de Klerk N., Ambrosini G.L., Olsen N., Pang S.C., Berry G., Musk A.W. « *The effect of asbestosis on lung cancer risk beyond the dose related effect of asbestos alone* ». *Occup Environ Med.* 2005;62:885-9.

Reid A., de Klerk N., Ambrosini G., Olsen N., Pang S.C., Musk A.W. « *The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis* ». *Occup Environ Med.* 2005;62:665-9.

Reid A., Berry G., de Klerk N., Hansen J., Heyworth J., Ambrosini G., Fritschi L., Olsen N., Merler E., Musk A.W. « *Age and sex differences in malignant mesothelioma after residential exposure to blue asbestos (crocidolite)* ». *Chest.* 2007 Feb;131(2):376-82.

Reid A., Heyworth J., de Klerk N.H., Musk B. « *Cancer incidence among women and girls environmentally and occupationally exposed to blue asbestos at Wittenoom, Western Australia* ». *Int J Cancer.* 2008;122:2337-44.

Richardson D.B. « *Lung cancer in chrysotile asbestos workers: analyses based on the two-stage clonal expansion model* ». *Cancer Causes Control.* 2009;20(6):917-23.

Rodelsperger K., Jockel K.H., Pohlabeln H., Romer W., Weitowitz H.J. « *Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: results from a German hospital-based case-control study* ». *Am J Ind Med.* 2001;39:262-75.

Soulat J.M., Lauque D., Esquirol Y., Depres M., Giron J., Claudel R., Carles P. « *High-resolution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust* ». *Am J Ind Med.* 1999;36:593-601.

Stayner L., Smith R., Bailer J., Gilbert S., Steenland K., Dement J., Brown D., Lemen R. « *Exposure-response analysis of risk of respiratory disease associated with occupational exposure to chrysotile asbestos* ». *Occup Environ Med.* 1997;54:646-52.

Stayner L., Kuempel E., Gilbert S., Hein M., Dement J. « *An epidemiological study of the role of chrysotile asbestos fibre dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers* ». *Occup Environ Med.* 2008;65:613-9.

Sullivan P.A. « *Vermiculite, respiratory disease, and asbestos exposure in Libby, Montana: update of a cohort mortality study* ». *Environ Health Perspect.* 2007;115(4):579-85.

Vacek P.M. « *Effects of the intensity and timing of asbestos exposure on lung cancer risk at two mining areas in Quebec* ». *J Occup Environ Med.* 1998;40:821-8.

Van Cleemput J., De Raeve H., Verschakelen J.A., Rombouts J., Lacquet L.M., Nemery B. « *Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function* ». *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:705-10.

1.3 Les textes réglementaires français actuels : quels sont-ils ? Sont-ils adaptés ? Comment sont-ils appliqués ?

Dr Nicolas Sandret

Médecin inspecteur du travail

Direction régionale du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle
Ile-de-France

Dispositifs réglementaires

Le suivi post-professionnel après une exposition à l'amiante entre dans le cadre général du suivi post-professionnel des salariés ayant été exposés à des agents cancérigènes introduit dans le code de la sécurité sociale par le décret n°93-644 du 26 mars 1993 (article D. 461-25 du livre 4 du code de la sécurité sociale).

Ce dispositif vient d'être étendu aux agents de l'État par le décret n°2009-1546 du 11 décembre 2009 avec des modalités particulières qui ne seront pas abordées dans le cadre de ce texte. Une directive européenne (2009/148/CE du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à l'amiante pendant le travail) évoque la question du suivi post-professionnel.

Cet article du code de la sécurité sociale ouvre le droit à toute personne inactive, retraitée ou demandeur d'emploi ayant été exposée à un produit cancérigène – donc à l'amiante –, au cours de son activité professionnelle, de bénéficier d'une surveillance médicale post-professionnelle. Celle-ci est prise en charge par la caisse primaire d'assurance maladie ou l'organisme spécial de sécurité sociale, dans la mesure où l'intéressé(e) produit une attestation d'exposition remplie par l'employeur et le médecin du travail.

Cette attestation d'exposition prévue à l'article R.4412-58 du code du travail devrait être remise au travailleur à son départ de l'établissement quel qu'en soit le motif.

Elle devrait résulter de la compilation des fiches d'exposition (article R.4412-41 du code du travail) élaborées par l'employeur et précisant la nature des travaux effectués par les salariés dans l'entreprise, les dates et les résultats des contrôles de l'exposition aux postes de travail, à partir de l'analyse du processus de production, pour relever tout risque d'exposition à des produits cancérigènes mutagènes ou toxiques pour la reproduction. Celle-ci se fait à partir des fiches données de sécurité des mélanges entrant dans le cadre du processus de production, mais aussi de ceux générés par celui-ci, produits de dégradation ou déchets. La première étape consiste donc à repérer des expositions. L'employeur doit, dans ce contexte, prendre toutes les mesures de prévention nécessaires pour éviter autant que faire se peut l'exposition.

Dans ces fiches d'exposition doivent également figurer la durée et l'importance des expositions accidentelles.

Un double de ces fiches d'exposition transmis aux médecins du travail en charge de l'entreprise (article R. 4412-42) permettrait d'assurer au mieux le suivi médical des salariés. Ces fiches d'exposition sont à conserver dans le dossier médical du salarié concerné avec les dates et les résultats des examens complémentaires pratiqués.

En cas de carence de l'employeur dans l'élaboration des fiches d'exposition, cela n'exonère pas le médecin du travail de faire ses propres analyses des expositions afin d'adapter au mieux son suivi médical et de donner des conseils de prévention.

L'élaboration de l'attestation d'exposition devrait donc s'appuyer sur ces fiches d'exposition, mais elle peut aussi être réalisée à partir des documents concernant l'ensemble de l'entreprise, c'est-à-dire : le document unique d'évaluation des risques, qui incombe à l'employeur, et la fiche d'entreprise, qui incombe au médecin du travail.

L'attestation d'exposition devrait donc marquer l'aboutissement de toute une chaîne de repérage, de formalisation et de conservation de données d'exposition et de suivi médical.

Une attestation d'exposition doit être faite pour chaque agent CMR.

A priori, réglementairement, l'attestation d'exposition doit être remplie par l'employeur et le médecin du travail, ce qui ne va pas toujours sans mal.

C'est pourquoi la circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006 précise que : «[...] en cas de désaccord entre le médecin du travail et l'employeur sur l'attestation d'exposition, le médecin du travail peut délivrer à l'intéressé un certificat dont l'organisme de sécurité sociale peut tenir compte ».

L'arrêté du 28 février 1995 fixe, dans son annexe, le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen à mettre en œuvre dans le cadre du suivi post-professionnel.

D'après le modèle, outre les données sur les expositions que nous avons vues précédemment, le médecin du travail fournit au salarié ou au médecin de celui-ci les éléments concernant le suivi médical du salarié pendant son activité professionnelle. C'est-à-dire :

- les dates et constatations cliniques faites au cours du suivi professionnel et notamment l'absence ou la présence d'anomalies en relation avec l'exposition ;
- les dates et les résultats des examens complémentaires effectués en fonction du CMR ;
- la date et la constatation clinique du dernier examen effectué avant la cessation d'exposition au CMR.

Les modalités du suivi post-professionnel prévues par l'arrêté pour l'amiante sont un examen médical tous les deux ans, associé à une radiographie du thorax éventuellement complétée par une exploration fonctionnelle respiratoire. Cette modalité de suivi peut être modifiée à la demande du médecin traitant auprès du médecin conseil de la sécurité sociale.

La prise en charge du suivi post-professionnel est assurée, sans avance de frais de la part du patient, à 100 % du tarif conventionnel en secteur 1.

Enfin, pour chaque exposition, le salarié doit faire lui-même la demande auprès de la caisse primaire d'assurance maladie de son domicile avec l'attestation d'exposition. Il doit renouveler cette demande à chaque-examen.

En cas d'absence d'attestation d'exposition, le salarié peut faire une demande à la caisse primaire d'assurance maladie, qui doit dès lors diligenter une enquête administrative pour confirmer ou infirmer l'exposition.

L'enquête administrative devrait pouvoir s'appuyer sur la déclaration faite à la caisse primaire, à l'inspection du travail ou au fonctionnaire qui en exerce les attributions en vertu d'une législation spéciale par tout employeur qui utilise des procédés de travail susceptibles de provoquer des maladies professionnelles visées à l'article L. 461-2 du code de la sécurité sociale (en l'occurrence, pour l'amiante, les tableaux 30 et 30 bis), conformément à l'article L. 461-4 du code de la sécurité sociale.

Bilan

Aujourd'hui, ce dispositif, sauf exception, ne fonctionne pas. Les chiffres sont éloquentes : en 2006, il y a eu 5 892 demandes de prises en charge au titre de ce dispositif, dont 4 898, soit 84 %, concernent des expositions à l'amiante, et ce, malgré les dispositifs expérimentaux mis en place en Aquitaine, en Rhône-Alpes, en Normandie par la Caisse nationale d'assurance maladie ; malgré les enquêtes Spirale et le programme Espri et malgré les actions de quelques CPAM.

Ce chiffre de 4 898, rapporté au nombre d'hommes partant à la retraite chaque année (250 000) et susceptibles d'être éligibles à ce dispositif, du fait d'une exposition à l'amiante, qui se situe autour de 62 000 d'après l'estimation faite à partir des données de l'INVS, suffit à montrer le déficit d'utilisation de ce dispositif. D'autant plus que, grâce à la forte médiatisation faite autour de l'amiante, la situation est relativement moins catastrophique que pour les autres CMR.

Les raisons de la non-utilisation de ce dispositif sont multiples. Nous nous attacherons ici uniquement aux déficits liés à la non-application de la réglementation.

Le premier facteur est le très faible nombre d'attestations d'exposition délivrées. Cette absence de délivrance a plusieurs causes.

Du côté des entreprises et des expositions anciennes

Certaines entreprises structurées ont la capacité de faire des recherches sur les expositions antérieures, et les attestations d'exposition pourraient être faites et sont parfois réalisées pour les salariés qui quittent l'entreprise et pour ceux qui sont déjà partis à la retraite.

Mais, dans la très grande majorité des entreprises, il n'y a pas de traces des expositions anciennes ni de leur niveau. Seule une recherche auprès des salariés les plus anciens, pour obtenir une description des postes de travail et des procédés utilisés, permettrait de retrouver les expositions anciennes à l'amiante. C'est un travail long et difficile presque jamais mené et qui de toute façon n'est pas envisageable quand l'entreprise a disparu ou bien que le *turn over* des salariés a été tel qu'il n'y a plus de mémoire de l'histoire de l'entreprise.

Cette difficulté a été amplifiée du fait des nouvelles organisations du travail avec le recours de plus en plus important, depuis une trentaine d'années, à l'intérim, aux contrats à durée déterminée, à la sous-traitance en particulier sur site.

Pour les expositions actuelles, si le repérage des expositions à l'amiante est relativement facile, dans les entreprises spécialisées dans les opérations de désamiantage, il est plus difficile et largement moins systématique pour tous les salariés, en particulier ceux du bâtiment ou de maintenance amenés à intervenir sur des matériaux contenant de l'amiante, et cela, malgré l'obligation qui pèse sur chaque propriétaire de faire le bilan amiante des locaux (code de la santé publique).

À ces difficultés s'ajoute le fait qu'un grand nombre d'employeurs refusent d'établir les attestations d'expositions craignant les conséquences éventuelles – financières aujourd'hui, peut-être pénales demain – en cas de développement d'une pathologie en rapport avec l'amiante, reconnue comme maladie professionnelle et avec le risque d'une condamnation pour faute inexcusable si les mesures de prévention n'avaient pas été mises en œuvre au regard de la connaissance et des techniques de l'époque [arrêt Cour de cassation (09/07/09)]. Il y a actuellement plusieurs procès concernant des grandes entreprises refusant d'élaborer des attestations d'exposition pour leurs salariés.

Du côté des dossiers de médecine du travail

Le bilan est quasi-identique. Dans certaines grandes entreprises très structurées, même si cela est rare, il est possible, de retrouver des traces des expositions antérieures, du suivi médical et des résultats des examens complémentaires permettant de reconstituer les expositions d'un salarié. On y arrive parfois grâce à l'intitulé du poste et à la mémoire des anciens travailleurs.

Mais, dans la très grande majorité des dossiers médicaux, particulièrement ceux concernant les salariés des entreprises plus petites, moins structurées, où le *turn over* est plus important, où les contrats à durée déterminée sont multiples ou bien qui travaillent comme sous-traitants, il est rarissime de retrouver la trace des expositions antérieures. Cela peut amener à se poser des questions sur la qualité du suivi médical mis en œuvre et sur la connaissance, par le médecin du travail, du travail réel des salariés suivis et donc de leurs expositions.

Mais, de toute façon, il est très rare que les salariés demandent la transmission de leur dossier médical lorsqu'ils changent d'entreprise ou que les entreprises changent de service de santé au travail. Dès lors, reconstituer l'histoire des expositions d'un salarié devient très difficile sauf à faire des recherches dans les archives. Mais là se présente une autre difficulté car, dans beaucoup de cas, les dossiers médicaux, au lieu d'être conservés pendant cinquante ans comme la loi actuelle y oblige, ont été détruits dès passé un délai de cinq ans.

L'historique des expositions ne peut donc se faire qu'à partir d'une interrogation du salarié sur son *cursus laboris* en lui faisant préciser les tâches exécutées, l'environnement de travail, etc., afin de relever les expositions probables qu'il a subies. Cette reconstitution peut s'appuyer sur des matrices emplois-expositions comme Evalutil, Matgéné, Sumex.

Pour les expositions actuelles, les médecins du travail nous font savoir que, globalement, ils ne reçoivent pas les fiches d'exposition des salariés qu'ils ont en charge, que le repérage des expositions aux CMR est en général le fruit de leur propre recherche.

De plus, le médecin du travail n'est pas informé du départ d'un salarié de l'entreprise, quelle que soit la raison de ce départ ; de ce fait, il devient difficile de mettre en place la visite médicale qui permettrait de faire le bilan des expositions subies par le salarié au moins pour cette entreprise.

Mais on ne peut non plus passer sous silence la frilosité de certains médecins du travail qui n'osent pas entreprendre une attestation d'exposition considérant que c'est de la responsabilité de l'employeur, et cela, malgré la circulaire citée plus haut et l'article R.4127-50 du code de la santé publique, qui stipule que « le médecin doit, sans céder à aucune demande abusive, faciliter l'obtention par le patient des avantages sociaux auxquels son état lui donne droit ».

On constate donc, du côté du code du travail, un déficit d'application des textes réglementaires concernant l'amiante, comme cela ressort d'une campagne faite par l'inspection du travail à l'initiative du ministère du Travail en juillet 2006.

La deuxième difficulté du côté réglementaire, sans parler de l'inadaptation des examens prévus par l'arrêté de 1995, est l'inapplication du texte concernant l'obligation des entreprises à déclarer aux CPAM les procédés et produits utilisés susceptibles de provoquer une maladie professionnelle (article L. 461-4 du code de la sécurité sociale). Cette déclaration, si elle était faite, faciliterait l'enquête administrative en cas de demande de suivi post-professionnel par un salarié démuné d'attestation d'exposition (circulaire DSS/4B/96/507 du 9 août 1996 concernant les modalités d'application du code de la sécurité sociale aux pneumoconioses).

La troisième difficulté se situe plutôt du côté de la procédure avec l'obligation qui pèse sur le salarié de faire une demande pour chaque nouvel examen. Les statistiques en Île-de-France montrent le grand nombre de salariés qui ont effectué une première demande et qui n'en font pas une deuxième. Il y a eu 332 accords de suivi post-professionnels en 2007 contre 380 en 2006. En 2008, il y a eu 549 accords. Certaines caisses, comme la CPAM 93, ont mis en place des outils informatiques permettant de reconvoquer à échéance des anciens demandeurs et de proposer systématiquement un suivi médical post-professionnel aux bénéficiaires l'ACAATA qui n'ont pas développé de maladie professionnelle.

Propositions

En général :

- application plus stricte du droit du travail, fiche d'exposition, attestation d'exposition, document unique, fiche d'entreprise ;
- application plus stricte du droit de la sécurité sociale avec la déclaration des procédés susceptibles de provoquer des maladies professionnelles.

Pour le médecin du travail :

- utilisation du dossier médical tel que prévu par la HAS (texte) ;
- obligation d'une visite médicale de bilan pour tous les salariés qui quittent une entreprise ;
- confirmation réglementaire de la possibilité pour le médecin du travail de faire une attestation d'exposition.

Pour les CPAM :

- mise en place d'une « présomption d'imputabilité », à partir de l'évaluation par une personne compétente dans la reconstitution des parcours professionnels (hygiénistes industriels, consultation de pathologie professionnelle, etc.) par les demandeurs n'ayant pas d'attestation d'exposition ;
- relance systématique de tous les salariés ayant fait une première demande ;
- mise en place d'un suivi statistique national et par région : nombre de demandes, avec ou sans attestation, nombre de prises en charge, nombre et nature des examens

effectivement réalisés, nombre et nature des pathologies repérées, nombre de déclarations et de reconnaissance (données à mettre en ligne sur le site Ameli afin qu'elles soient accessibles à tous) ;

- organisation d'un retour d'information vers les médecins du travail et les CHSCT ;
- politique active des CPAM pour solliciter des populations notoirement exposées et des bénéficiaires de la cessation anticipée des travailleurs de l'amiante dont l'établissement est inscrit sur les listes, afin de leur proposer le SPP ;
- facilitation du circuit du paiement des actes pour les médecins généralistes faisant le suivi post-professionnel ;
- information des retraités et des médecins en général à propos de ce dispositif ;
- formation du personnel des caisses primaires sur le suivi médical post-professionnel.

Références bibliographiques

Président J. LE GARREC, Rapporteur J. LEMIERE,
Rapport n°2884 – Assemblée nationale,
« Sur les risques et les conséquences de l'exposition à l'amiante ».

D. LEJEUNE,
Rapport IGAS RM 2008-108 P,
« Sur la traçabilité des expositions professionnelles ».

E. IMBERNON (INVS) *et al.*,
BEH n°50 /1999 (14/12/1999),

« Estimation de la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante des retraités récents (1994-1996) du régime général de sécurité sociale ».

F. CONSO – J.C. PAIRON *et al.*,
Rapport « Suivi post-professionnel amiante -, étude expérimentale » (février 2007) non publiée.

M. CARTON *et al.*,
Bilan enquête Spirale – juin 2009
[http ://www.spirale.rppc.fr](http://www.spirale.rppc.fr).

1.4 Les dispositifs pilotes existants du suivi post-professionnel

1.4.1 Espaces

Dr Ellen IMBERNON

La contribution du Dr E. Imbernon est publiée dans :

Imbernon, E.; Goldberg, M.; Spyckerell, Y.; Steinmetz, J.; Bonenfant, S.; Fournier, B. Utilisation d'une matrice emplois-exposition pour l'identification des expositions professionnelles à l'amiante. Rev Epidemiol Sante Publique 2004 ; 52(1) :1-17.

1.4.2 Spirale

Dr Matthieu CARTON, responsable de Spirale, équipe RPP-C*

Sébastien BONENFANT, équipe RPP-C*, Sophie BONNAUD, équipe RPP-C*, Claudette CAROLE, équipe RPP-C*, Dr Dominique COSTE, CES[#] de Poitiers, Pr Marcel GOLDBERG, équipe RPP-C*, Sophie LAUNAY, équipe RPP-C*, Dr Patrick LEPINAY, CES[#] d'Orléans, Mélissa NACHTIGAL, équipe RPP-C*, Angel SERRANO, équipe RPP-C*, Dr Brigitte VARSAT, CES[#] de Paris, Dr Bertrand WADOUX, CES[#] de Saint-Nazaire, Dr Marie ZINS, responsable de l'équipe RPP-C*

* *Équipe Risques post-professionnels – Cohortes (RPPC) du Cetaf, Unité 687 Inserm–CNAMTS # Centre d'examens de santé (CES)*

Avertissement

Le programme Spirale concerne les personnes ayant été exposées à l'amiante et/ou aux poussières de bois au cours de leur vie professionnelle. Dans ce document, seuls les points concernant l'amiante sont présentés. Pour des éléments plus complets, on peut se reporter au site Internet de Spirale : www.spirale.rppc.fr.

1. Contexte

Le programme Spirale s'inscrit dans le champ des cancers d'origine professionnelle dont l'ampleur est aujourd'hui assez bien connue : on estime qu'environ 15 000 cancers incidents imputables à des expositions professionnelles surviennent annuellement en France, dont 2 600 attribuables à l'amiante. Pour la période 2000-2020 (1), ce sont entre 50 000 et 100 000 de ces cancers liés à l'amiante qui sont attendus. Les cancers professionnels sont les conséquences des expositions à des cancérogènes, qui sont fréquentes en milieu de travail. Pour l'amiante, on estime ainsi qu'environ 25 % des hommes salariés retraités à ce jour ont été exposés à l'amiante au cours d'au moins un épisode professionnel (2).

Réglementairement, la surveillance des effets des expositions professionnelles repose en France sur la médecine du travail pour les salariés en activité ; cette surveillance cesse dès lors que les salariés deviennent inactifs, qu'ils soient en situation de chômage ou à la retraite. Or, les cancers induits par l'amiante et les poussières de bois surviennent plusieurs dizaines d'années après le début de l'exposition et le plus souvent après la cessation d'activité.

Depuis 1995 (3), un dispositif de « suivi médical post-professionnel » (SPP) est accessible aux anciens salariés justifiant d'une exposition à des cancérogènes professionnels. Géré par les services Accidents du travail – Maladies professionnelles (AT-MP) des caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) et financé par le Fonds national d'action sanitaire et sociale (FNASS), ce dispositif prend le relais de la médecine du travail pour surveiller les événements de santé en lien avec des expositions professionnelles passées. Largement méconnu des éventuels bénéficiaires et des professionnels de santé, il a longtemps été sous-utilisé. Une première expérimentation sur le SPP, l'enquête pilote Espaces (4,5) a été menée en 1996. Elle a mis en évidence qu'une procédure de repérage actif des expositions professionnelles à l'amiante permettait de multiplier par 17 le nombre de prises en charge au titre du SPP du fait d'une exposition à l'amiante. À la suite de l'enquête Espaces, la CNAMTS a décidé la mise en œuvre de la phase pilote, dans l'attente des recommandations de la HAS, d'un programme national de surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés, intitulé « Spirale », et l'a confiée à l'équipe Risques post-professionnels – Cohortes (RPPC) du Cetaf / Unité 687 Inserm – CNAMTS.

2. Objectifs

Le programme Spirale vise principalement à faciliter l'accès au SPP à l'échelle de la population des inactifs affiliés au régime général de sécurité sociale, en respectant le principe d'équité, c'est-à-dire en offrant à la totalité de la population concernée la possibilité de bénéficier d'un SPP.

Le protocole a été préparé par un groupe de travail constitué de représentants de 13 centres d'examens de santé (CES) volontaires, des services AT-MP des CPAM et des membres de

l'équipe RPPC. Le protocole retenu a obtenu l'aval du Comité consultatif national d'éthique et l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

Spirale poursuit tout d'abord un objectif de santé publique : repérer les retraités ayant été exposés à des cancérogènes au cours de leur vie professionnelle, les informer de leur droit à un suivi médical post-professionnel et les accompagner dans leurs démarches. Spirale permet aussi de mener une étude épidémiologique de cohorte qui a pour objectifs de dresser régulièrement un panorama des expositions vie professionnelle complète, d'identifier des professions ou des secteurs d'activité particulièrement exposés, et d'évaluer les bénéfices du SPP en termes de santé et de reconnaissance sociale.

3. Population et méthode

Justification de la méthodologie retenue

Il faut distinguer deux étapes successives dans le SPP : identification des personnes exposées et leur prise en charge ; suivi médical proprement dit. Le premier aspect est évidemment essentiel, car il est un préalable indispensable à la réalisation du suivi médical. De plus, il permet la reconnaissance, à l'échelle individuelle et collective, du problème de l'amiante, et pour les personnes une garantie d'indemnisation si elles développent ultérieurement une pathologie liée à l'exposition à l'amiante.

L'objectif de Spirale est d'offrir à tous les retraités du régime général éligibles la possibilité de bénéficier du SPP, et sa méthodologie a été définie dans cette optique. Les personnes éligibles au SPP amiante sont les personnes ayant été exposées à l'amiante au cours de leur vie professionnelle salariée. Il n'existe pas en France de moyens pour connaître exhaustivement les personnes ayant été exposées à l'amiante. La seule question « Avez-vous été exposé à l'amiante au cours de votre vie professionnelle ? » ne permet, d'après l'étude expérimentale Espaces (4) de repérer correctement que 50 % des personnes effectivement exposées, puisque cette exposition est souvent méconnue. Plus encore, le programme SPPA a mis en évidence en Aquitaine qu'une stratégie fondée sur la seule démarche volontaire des retraités et l'information des médecins ne permettait d'informer que 5 % de la population cible.

Il est donc nécessaire d'interroger les retraités sur leurs différents emplois et tâches réalisées pour pouvoir appréhender de manière fine l'exposition à l'amiante. Cela requiert une expertise qui repose sur une bonne connaissance des conditions et des niveaux d'exposition à l'amiante ; elle ne peut être conduite que par des professionnels formés à partir d'un entretien en face à face ou à partir d'un questionnaire professionnel spécifique. Étant donné l'effectif de population cible du programme Spirale, environ 250 000 nouveaux retraités masculins par an, il était inconcevable de mener une expertise individuelle pour l'ensemble de la population. La solution retenue dans Espaces a été d'adresser un calendrier professionnel à tous les retraités ; les historiques de carrière retournés étaient alors codés et analysés à l'aide d'une matrice emplois-exposition. Cette solution permettait d'obtenir des informations précises sur l'exposition de chaque personne (période, durée, probabilité, intensité) et utilisables pour fixer un seuil au-delà duquel une expertise individuelle était faite. Cette procédure implique néanmoins le codage intégral des épisodes professionnels des retraités, ce qui nécessite des moyens considérables, évalués à 30 équivalents temps plein pour le seul codage (estimation s'appuyant sur 100 000 historiques de carrières par an, 5 épisodes professionnels par carrière, cinq minutes par épisode). Une autre solution a été utilisée en Rhône-Alpes par l'étude SPPA : la sélection des retraités à partir du secteur d'activité de leurs différents employeurs, en incluant les secteurs d'activité les plus en rapport avec l'amiante. Cette solution s'est malheureusement avérée peu efficace : le ciblage des entreprises connues pour être à risque ne permet de toucher qu'une petite proportion de la population des exposés, la majorité des expositions survenant dans des PME-TPE opérant dans des secteurs d'activité très variés. Par ailleurs, cette solution repose sur les fichiers des CRAM, qui ne colligent de l'information que pour les épisodes salariés et dont la qualité de l'historique des secteurs d'activité n'est pas connue. *A posteriori*, les résultats de Spirale montrent que cette solution, si elle est assez spécifique,

n'est pas suffisamment sensible : 20,4 % des personnes dont l'exposition a été confirmée par expertise n'ont jamais travaillé dans un de ces secteurs d'activité.

Un autoquestionnaire simple a donc été mis au point pour permettre de repérer, dans l'ensemble de la population cible, les personnes ayant une probabilité d'exposition à l'amiante. La procédure complexe de confirmation et d'évaluation précise de l'exposition à l'amiante était alors limitée aux seules personnes repérées. Pour cette phase d'expertise, les CES sont apparus comme la seule structure d'appui possible (6,7). D'une part, les CES avaient déjà fait la preuve de leur capacité à remplir ce rôle lors d'Espaces. D'autre part, les CES sont répartis sur l'ensemble du territoire français et sont rompus à la participation à des actions de santé publique de grande envergure ; ils reçoivent chaque année près de 600 000 consultants pour des examens de santé. Le personnel des CES (médecins, infirmières, secrétaires) est habitué à suivre des protocoles standardisés de recueil d'informations et d'intervention. Après une formation sur l'amiante, les CES étaient donc en mesure de mener les évaluations des expositions et d'aider aux démarches de demandes de SPP puisqu'ils sont, pour la plupart, des services des CPAM au même titre que les services AT-MP. L'ensemble de ces éléments permettait de garantir la faisabilité et la bonne qualité du programme Spirale, et ce, sans impact important sur l'activité habituelle des CES.

Une alternative reposant sur les médecins généralistes a été proposée dans la convention d'objectifs et de gestion 2009-2012 de la branche AT-MP de la CNAMTS. Par rapport aux CES, au nombre d'une centaine sur l'ensemble du territoire, l'implication des médecins généralistes dans l'évaluation individuelle des expositions professionnelles soulève des difficultés majeures : il faudrait d'une part rendre obligatoire la participation de la totalité des généralistes pour garantir l'équité à l'égard de chaque retraité et, d'autre part, former à l'évaluation des expositions tous les généralistes (soit plus de 50 000 médecins), ce qui induirait des coûts très élevés. Par ailleurs, le recueil de l'information auprès des médecins libéraux est un obstacle supplémentaire bien connu (qualité et coût). Il faut rappeler que l'expérimentation SPPA en Aquitaine a montré que le recours aux médecins a été considéré comme un échec amenant à rejeter cette procédure qui était initialement prévue, et que le rapport final (17) préconise comme la meilleure méthode celle qui a été choisie pour Spirale : envoi direct d'un questionnaire aux retraités et évaluation ultérieure de l'exposition.

Ces remarques s'appliquent à l'étape d'identification des personnes exposées et à leur prise en charge. Pour ce qui concerne le suivi médical proprement dit, le recours au corps médical est par contre évidemment indispensable, ses modalités devant découler des recommandations qu'émettra la HAS sur cet aspect.

Pour tester la méthodologie retenue, une étude pilote a été mise en place en 2006 auprès d'un échantillon de la population cible (8) ; cette première phase pilote a été reconduite en 2008 selon des modalités légèrement modifiées (9).

Choix de la population

La population source des phases pilotes de Spirale a été définie par les critères d'inclusion suivants :

- hommes nés en 1942-1943 pour la première phase, 1944 pour la seconde phase ;
- couverts par le régime général pour le risque maladie ;
- résidant dans les 13 départements pilotes suivants : 14, 22, 31, 33, 34, 44, 45, 59 (CPAM de Douai uniquement), 73, 75, 76 (CPAM du Havre uniquement), 86, 90.

Le fichier des adresses a été fourni par la CNAMTS. Après vérification des adresses postales auprès de La Poste (procédure Optimis) et élimination des adresses incomplètes, l'échantillon était constitué respectivement pour les deux phases pilotes de 50 662 et 30 549 personnes.

Méthode

Le programme Spirale est donc fondé sur un repérage en deux temps des retraités exposés à l'amiante. Le premier temps consiste en un repérage probabiliste par questionnaire réalisé par l'équipe RPPC. Ce questionnaire porte sur les dispositifs dont bénéficie déjà la personne, l'autoévaluation de l'exposition à l'amiante, les professions et secteurs d'activité

occupés et les tâches exposant à l'amiante. Le questionnaire est envoyé par courrier à l'ensemble des retraités inclus. Les questionnaires retournés sont analysés et classés en « repérés » (possiblement exposés à l'amiante et ne bénéficiant pas déjà d'une prise en charge) et « non repérés » (vraisemblablement non exposés ou bénéficiant déjà d'une prise en charge). Les retraités non repérés sont remerciés par courrier de leur participation.

Le deuxième temps consiste en une confirmation individuelle de l'exposition lors d'une consultation dans un CES. Les coordonnées des retraités repérés sont transmises au CES, qui procède à l'évaluation de l'exposition lors d'un entretien. Si l'exposition est considérée comme forte ou intermédiaire pour l'amiante (selon des critères fondés sur la conférence de consensus de 1999), le sujet est accompagné dans les démarches nécessaires pour demander la prise en charge du SPP ; un consentement au suivi épidémiologique lui est alors proposé. Un suivi des démarches de demandes de SPP est mis en œuvre par les CES et les services AT-MP des CPAM.

Recommandation du SPP

La recommandation du SPP était faite à l'issue de l'entretien d'évaluation de l'exposition conduite par le personnel des CES, en face à face, à l'aide du résumé des réponses à l'autoquestionnaire de repérage et du calendrier professionnel. Pour chaque emploi, les expositions liées aux tâches réalisées (en tenant compte de la fréquence de réalisation) et à l'ambiance de travail étaient combinées. En prenant en compte tous les emplois, le médecin définissait une exposition moyenne pour l'ensemble de la vie professionnelle : « pas d'exposition », « exposition très faible », « exposition faible », « exposition intermédiaire », « exposition forte » ou « exposition très forte ». Tout sujet ayant été exposé à des niveaux d'exposition « fort » ou « très fort » s'est vu recommandé systématiquement un SPP, quelle que soit la durée d'exposition. Pour les autres niveaux d'exposition, la recommandation du SPP prenait en compte une durée minimale d'exposition : quatre ans pour un niveau « intermédiaire », huit ans pour un niveau « faible » et quinze ans pour un niveau « très faible ». En deçà de ces durées seuils, le SPP n'était pas recommandé par les médecins.

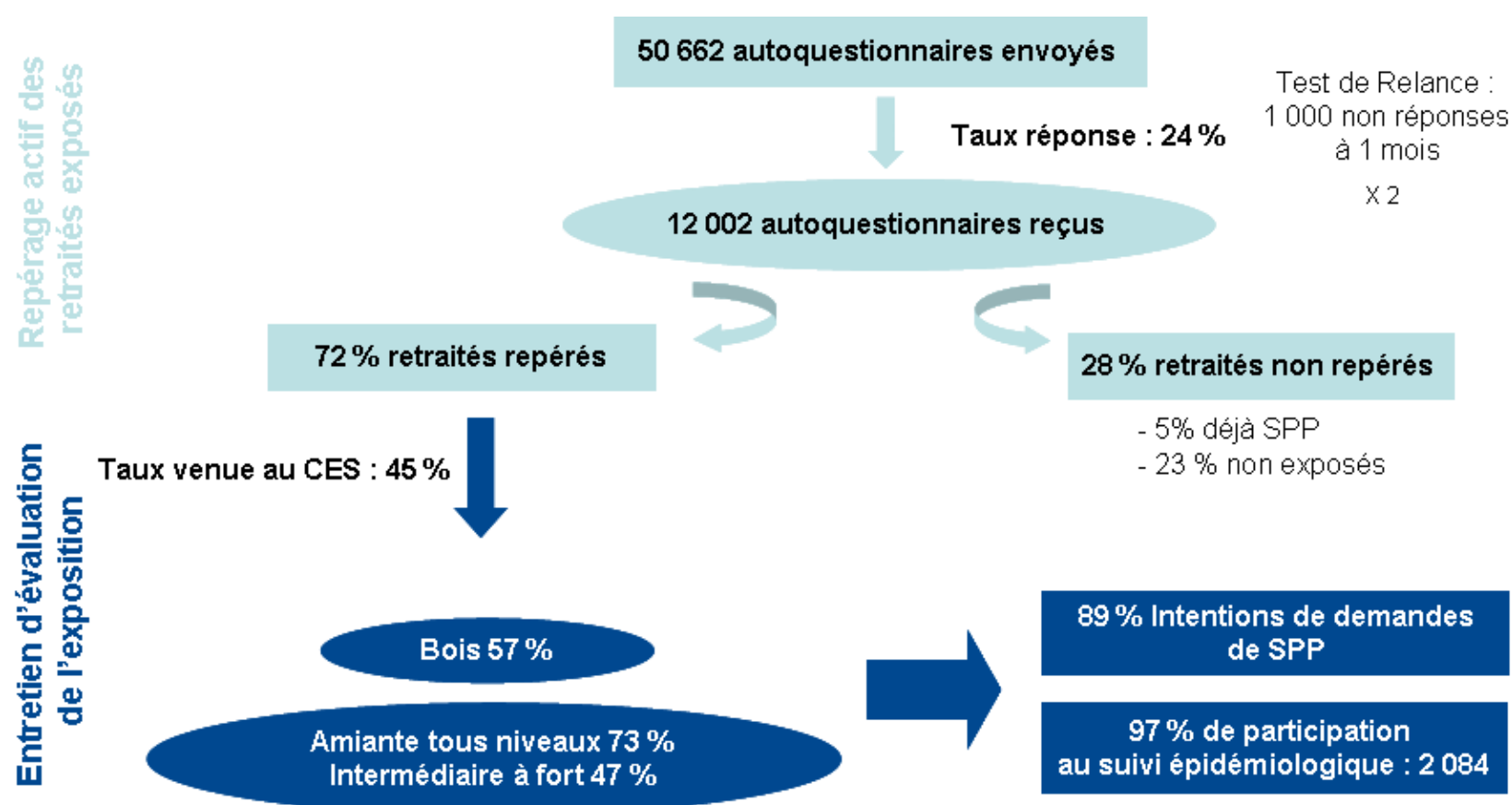
Enquêtes complémentaires

La méthodologie retenue pour Spirale, nécessairement simple compte tenu de l'effectif concerné, ne permet pas de recueillir directement certains indicateurs de procédures et de résultats. Plusieurs enquêtes *ad hoc* ont donc été greffées pour évaluer différents aspects : charge de travail pour les CES, impact sur le nombre de SPP accordés dans les CPAM, ressenti et satisfaction des participants, comparaison des expertises des CES avec celles réalisées dans les programmes Espri et SPPA, description des non-répondants. Par ailleurs, Spirale permet également de constituer une cohorte de personnes exposées à l'amiante avec un recueil régulier d'informations sur les causes de décès *via* le CépiDC et sur la morbidité *via* les bases de données de l'assurance maladie.

4. Résultats

Pour simplifier, seuls les résultats de la première phase pilote de Spirale sont présentés ici. Les résultats de la seconde phase pilote sont tout à fait similaires.

Le schéma suivant synthétise les principaux résultats de procédure.



Le taux de réponse est de 24 % ; il varie peu d'un département à l'autre, à l'exception des départements de Seine-Maritime et de Loire-Atlantique, où il est supérieur à 30 %, et à Paris, où il est plus faible (15,4 %). Un test auprès d'un échantillon de 1 000 retraités non répondants a montré qu'avec une relance à un mois le taux de réponse s'élève à près de 50 %.

Phase de repérage

À partir des 12 002 questionnaires traités, 72 % des personnes sont identifiées comme possiblement exposées et non prises en charge : 50 % pour une exposition à l'amiante, 3 % aux poussières de bois et 19 % pour une exposition mixte.

Le pourcentage de personnes déclarant avoir été exposées à l'amiante est variable d'un CES à l'autre ; il dépasse 50 % pour les sujets rattachés aux CES du Havre, de Saint-Nazaire et de Douai. Ces CES couvrent des bassins de population très concernés par l'amiante en raison de leurs activités portuaires ou industrielles, et très sensibilisés aux problèmes engendrés par l'amiante. À l'opposé, ce même pourcentage est inférieur à 25 % pour Paris, dont le bassin d'emploi est depuis longtemps caractérisé par l'importance du secteur tertiaire.

Au total, 46,6 % (5 596/12 002) des sujets déclarent avoir travaillé au moins un an dans au moins un secteur d'activité en rapport avec l'exposition à l'amiante et 46,8 % (5 618/12 002) avoir exercé au moins une profession en rapport avec l'amiante. Ces secteurs et métiers exposés sont très voisins de ceux qui ont été observés comme à risque de mésothéliome pleural dans le Programme national de surveillance du mésothéliome de l'INVS (10), ce qui constitue une forme de validation de la qualité des procédures de repérage et d'évaluation des expositions de Spirale.

Les tâches exposant à l'amiante les plus fréquemment réalisées (occasionnellement ou régulièrement) au cours de la vie professionnelle sont celles qui impliquent un contact avec de l'amiante déjà transformé, comme travailler avec ou à proximité de métaux chauds (35,7 %), découper, meuler ou percer du fibrociment (34,1 %), réaliser des travaux d'isolation ou de calorifugeage (31,5 %), porter ou utiliser des protections contre la chaleur ou le feu (25,2 %), usiner ou remplacer des joints ou des garnitures d'étanchéité (24,7 %), entretenir ou réparer des matériels « chauds » (22,0 %), usiner ou remplacer des garnitures de freins ou d'embrayage (21,1 %). Les tâches en rapport avec une manipulation directe d'amiante en vrac sont plus rarement rapportées, respectivement 17,8 % et 11,7 % pour la manipulation ou le transport d'amiante en vrac et le flocage ou déflocage. Au total, environ

62 % (7 474/12 002) des sujets ont réalisé, occasionnellement ou régulièrement, au moins une des tâches en rapport avec l'amiante.

Au total, 8 282 personnes ont été repérées comme possiblement exposées à l'amiante.

Phase de confirmation et d'évaluation de l'exposition à l'amiante

Les coordonnées des 8 282 personnes repérées ont été transmises aux CES pilotes ; 3 715 personnes (44,9 %) ont répondu à l'invitation des CES et ont bénéficié d'une évaluation de leur exposition. Parmi ces 3 715 personnes, 2 728 (73,4 %) ont été confirmées comme ayant été exposées à l'amiante et 1 751 l'ont été à un niveau intermédiaire à fort, justifiant d'un SPP (47,1 % de l'ensemble des repérés et 64,2 % de l'ensemble des exposés confirmés).

L'autodéclaration d'une exposition à l'amiante est très liée à la confirmation de l'exposition par le CES ; les sujets déclarant une exposition possible à l'amiante voient leur exposition confirmée dans 93,1 % des cas et à un niveau intermédiaire à fort plus de 6 fois sur 10. Il est intéressant de noter que les sujets ignorant leur exposition (respectivement « Non » et « Ne sait pas ») sont considérés comme effectivement exposés dans respectivement 43,3 % et 60,5 % des cas. En revanche, ils sont plus rarement confirmés à un niveau intermédiaire à fort (respectivement, 12,2 % et 22,9 %). Ce résultat confirme que la plupart des personnes n'ont pas une idée précise de leur exposition à l'amiante.

Au total, 89 % des personnes dont l'exposition justifiait un SPP ont déclaré avoir l'intention de le demander et 97 % ont donné leur consentement au suivi épidémiologique.

Impact de Spirale sur les demandes de SPP

En plus du suivi individuel des demandes de SPP provenant des personnes incluses dans Spirale, dont les données sont en cours de consolidation, une étude *ad hoc* auprès des services AT-MP a été menée début 2008. Le nombre de demandes de SPP reçues et acceptées pour une exposition passée à l'amiante a été recueilli par questionnaire. Les informations portaient sur les années 2002 à 2008 en distinguant, pour chaque année, les demandes provenant de Spirale des demandes « habituelles ».

Évolution du nombre de demandes et de demandes acceptées de SPP par années – Amiante seul

Année	Demandes reçues hors Spirale	Demandes acceptées hors Spirale N (%)	Demandes reçues par Spirale	Demandes acceptées par Spirale N (%)
2002	592	544 (91,9)		
2003	724	600 (82,9)		
2004	1636	1361 (83,2)		
2005	1692	1430 (84,5)		
2006	1084	924 (85,2)	133	119 (89,5)
2007	1019	901 (88,4)	489	399 (81,6)
2008	971	804 (82,8)	227	194 (85,5)

Le nombre de demandes de SPP augmente de 2002 à 2005, avec un pic en 2004 et 2005, puis diminue depuis 2006. Le taux d'acceptation moyen (pourcentage de demandes acceptées rapporté au nombre de demandes reçues) hors Spirale est de 85 % et varie de 91,9 % en 2002 à 82,8 % en 2008. Pour les demandes provenant de Spirale, le taux d'acceptation est de 89,5 % en 2006, de 81,6 % en 2007 et de 85,5 % en 2008. Ces résultats sont très variables d'une CPAM à l'autre, témoignant de pratiques très diverses à l'égard des demandes de SPP. De fait, une enquête complémentaire auprès des CES et CPAM pilotes a mis en évidence que la moitié des services AT-MP approuve systématiquement les dossiers provenant de Spirale, alors que l'autre moitié diligente systématiquement une enquête complémentaire ou demande l'attestation d'exposition, souvent impossible à obtenir. Il serait donc souhaitable que des consignes univoques pour le

traitement des demandes de SPP soient données par le niveau national à l'ensemble des CPAM. Cela relève d'une nécessité d'équité : chaque demande, quelle que soit la CPAM dans laquelle elle est traitée, devrait avoir les mêmes chances d'aboutir.

Au total, la mise en place de Spirale a augmenté de 12,3 % (133/1 084) les demandes de SPP amiante pour l'ensemble des CPAM tests en 2006, de 48,0 % (489/1 019) en 2007 et de 23,4 % (227/971) en 2008. Pour les demandes acceptées, ces mêmes pourcentages sont respectivement de 12,9 %, 44,3 % et 24,1 %.

Enquête complémentaire sur le ressenti et la satisfaction

Une post-enquête par questionnaire a été menée en 2009 auprès d'un échantillon de 300 personnes ayant bénéficié de Spirale, pour évaluer leur ressenti et leur satisfaction à l'égard des différentes étapes de Spirale.

Après une relance, 77,2 % (230) des personnes ont retourné leur questionnaire complété. Les caractéristiques des répondants ne diffèrent pas de celles des non-répondants : les résultats peuvent donc être généralisés à la population cible (ensemble des retraités s'étant rendu dans un CES dans le cadre de Spirale). De manière générale, les procédures mises en œuvre dans Spirale sont jugées simples et satisfaisantes, tant pour le questionnaire de repérage que pour le passage au CES. Les explications fournies par les CES sur l'exposition sont convaincantes et adaptées. L'annonce d'une exposition à l'amiante n'a provoqué de sentiment d'inquiétude importante que pour 5 personnes (2,2 %). Lorsqu'une demande de SPP a été faite, près des deux tiers avaient reçu une réponse, le plus souvent (73,3 %) dans un délai de un à deux mois. Dans près de 90 % des cas, cette réponse était positive. Au total, le programme Spirale est jugé utile par près de 99 % des retraités et simple par plus de 80 %.

Comparaison des expertises mises en œuvre dans 3 dispositifs

Un groupe de travail a été mis en place en 2008 entre les équipes chargées des dispositifs Spirale, Espri et SPPA. Ces trois dispositifs ont un objectif commun d'identification des sujets ayant été exposés à l'amiante au cours de leur vie professionnelle en vue de proposer un suivi médical spécifique, mais s'appuient sur des structures et des outils différents. L'objet du groupe de travail était de :

- décrire les populations cibles de ces trois dispositifs en termes d'emplois et de secteurs d'activité ;
- décrire les trois populations en termes d'indices d'exposition fournis par la même matrice emplois-exposition ;
- étudier la concordance entre les expertises fournies par les trois dispositifs.

Seuls les résultats du troisième point sont résumés ici. Un rapport comportant l'ensemble du travail réalisé a été transmis à la HAS à l'occasion de l'élaboration des recommandations pour le suivi des personnes ayant été exposées professionnellement à l'amiante (11).

L'étude de la concordance entre les expertises des trois dispositifs a consisté à réaliser des expertises croisées de 50 dossiers issus de chaque dispositif. Les discordances ont été, après consensus, rapportées soit à la variabilité interexpert, inhérente à toute expertise, soit à une information disponible de qualité insuffisante, soit aux règles de recommandations du SPP, qui diffèrent sensiblement d'un dispositif à l'autre. En faisant abstraction des discordances liées aux règles de recommandations (car elles disparaîtraient si les règles de décision étaient harmonisées, ce qui devrait être fait lorsque les recommandations de la HAS seront connues), mais en conservant les discordances liées à la variabilité interexpert et à la qualité d'information, les trois dispositifs amènent à des recommandations de SPP très proches (coefficients kappa variant entre 0,82 et 0,96). Ce résultat témoigne donc indirectement de la qualité de l'évaluation de l'exposition réalisée dans les CES, puisqu'elle est très proche de celle des deux autres dispositifs dont l'expertise est pourtant faite par les centres de consultations de pathologies professionnelles (CPP) pour Espri et par les centres de CPP et les CRAM pour SPPA.

Projections en cas de généralisation de Spirale

La phase pilote de Spirale a permis d'obtenir des estimations fiables d'un ensemble de paramètres nécessaires à la réalisation de projections de l'impact d'une généralisation de Spirale. On peut donc évaluer les conséquences en volume d'une généralisation du programme Spirale à l'ensemble du territoire.

Sur la base de 250 000 nouveaux retraités hommes et d'un taux de réponse de 25 %, le nombre d'autoquestionnaires retournés s'élèverait à environ 61 700. Parmi ceux-ci, environ 37 000 (60 %) seraient considérés comme possiblement exposés à l'amiante. Au total, compte tenu du taux de venue observé de 45 %, environ 16 700 personnes effectueraient un examen périodique de santé pour Spirale sur l'ensemble du territoire, soit moins de 3 % des EPS réalisés chaque année dans les CES. Si le taux de confirmation observé pour l'amiante lors de la deuxième vague pilote, 56 %, reste stable, près de 9 500 demandes de SPP pourraient être effectuées auprès des services AT-MP. En appliquant le ratio « intention de demande de SPP/demandes reçues de 0,61 », ce sont en fait environ 5 700 demandes qui parviendraient effectivement aux services AT-MP, et environ 5 200 qui seraient accordées.

5. Conclusion

Le bilan des pilotes de Spirale est largement satisfaisant : la méthode d'identification des personnes éligibles est certainement optimale en termes d'équité et d'efficacité, les publics cibles répondent correctement aux autoquestionnaires, les questionnaires repèrent des personnes qui sont effectivement exposées, les CES effectuent un travail de confirmation de l'exposition de qualité, la collaboration avec les services AT-MP est, bien que très variable, globalement satisfaisante et les retraités exposés acceptent à 90 % de participer au suivi épidémiologique.

Les personnes qui ont mis en œuvre le programme Spirale (personnels des CES et équipe RPPC) ont acquis des compétences et un savoir-faire pour identifier et contacter les personnes éligibles, pour gérer et analyser les données recueillies, pour repérer les expositions à des cancérogènes professionnels, pour évaluer les niveaux et durées d'exposition, pour informer les personnes sur les expositions professionnelles, le suivi médical post-professionnel et le suivi épidémiologique. Chacun, équipe RPPC et CES, a pu apprécier l'attente des retraités concernés, leur besoin d'information et d'appui dans les démarches à entreprendre.

Concernant l'évaluation des bénéfices sociaux et de santé du SPP, celle-ci ne pourra, quant à elle, être effectuée que dans plusieurs années en raison de l'important recul nécessaire. Spirale est désormais un programme qui fonctionne harmonieusement, permettant d'informer les personnes de leurs expositions à des cancérogènes professionnels et de les accompagner dans leurs démarches de prise en charge. Enfin, il suscite l'adhésion de l'ensemble des partenaires travaillant à sa mise en œuvre et la satisfaction des bénéficiaires, alors qu'il n'existe aujourd'hui aucun autre projet de mise en œuvre du SPP à l'échelle de la population des anciens salariés.

Il nous semble donc que la généralisation de Spirale à l'ensemble du territoire pour les nuisances actuellement prises en compte (amiante et poussières de bois) chez les hommes retraités serait une décision raisonnable à tout point de vue : on dispose d'une méthodologie et de compétences maintenant éprouvées, l'acceptabilité est excellente (on peut souligner que la littérature sur les conséquences psychologiques potentiellement défavorables met en évidence des effets très modérés et du même ordre de grandeur que pour tout dépistage (12,13)), les estimations du nombre supplémentaire de personnes attendues dans les CES et du nombre de SPP générés sont modestes par rapport à l'existant.

Dans le contexte d'une réflexion sur l'opportunité d'une généralisation, il faut par ailleurs souligner que divers organismes ont déjà pris de telles dispositions et que des rapports officiels préconisent la généralisation du SPP. Ainsi, le RSI a mis en œuvre, auprès des artisans retraités, le programme Espri concernant l'amiante, qui est une intervention très voisine de Spirale ; le ministère de l'Éducation nationale a déjà mis en place un SPP « Amiante » auprès de l'ensemble de ses personnels, de même que certaines grandes entreprises (EDF-GDF, SNCF...). Le Sénat (14), l'Assemblée nationale (15,16), le rapport

remis au ministère du Travail et à la direction des risques professionnels de la CNAMTS à la suite de l'expérimentation réalisée dans quatre régions (17), le Groupe de travail national amiante et fibres (GTNAF) (18) préconisent également le SPP.

En conclusion, les principaux éléments devant être pris en compte pour décider de la généralisation de Spirale sont déjà réunis. La mise en œuvre d'une telle décision, en attente des recommandations de la HAS, demandera inévitablement un certain délai du fait de ses diverses implications (mobilisation de l'ensemble des CES notamment).

Références bibliographiques

1. Imbernon E. « Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France ». Contribution au rapport de la Commission instituée par l'article L.176-2 du code de la sécurité sociale. Département Santé Travail – Institut de veille sanitaire, décembre 2002.
2. Goldberg M., Banaei A., Goldberg S., Auvert B., Luce D., Guéguen A. « Past occupational exposure to asbestos among men in France ». *Scand J Work Environ Health*, 2000, 26:52-61.
3. Arrêté du 28 février 1995. JORF n° 69 du 22 mars 1995, page 4474.
4. Imbernon E., Goldberg M., Spyckerelle Y., et al. « Enquête pilote ESPACES : identification et suivi médical post-professionnel des salariés retraités ayant été exposés à l'amiante. Place et rôle des Centres d'examen de la santé des CPAM ». Avril 2001, Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire.
5. Imbernon E., Goldberg M., Spyckerelle Y., Steinmetz J., Bonenfant S., Fournier B. « Utilisation d'une matrice emplois-exposition pour l'identification des retraités ayant été exposés à l'amiante au cours de leur vie professionnelle : résultats et évaluation du projet ESPACES ». *Rev Epidemiol Santé Publ*, 2004, 52:7-17.
6. Goldberg M. « Rapport d'expertise sur l'activité et l'orientation des Centres d'examens de santé ». 2000.
7. Goldberg M., Carton M. « Programme d'orientation de l'activité des Centres d'examens de santé ». 2001.
8. « Rapport résumé ou détaillé de la phase pilote de Spirale ». Juin 2008. Téléchargeable à l'adresse suivante : www.spirale.rppc.fr.
9. « Rapport intermédiaire de la deuxième phase pilote de Spirale ». Juin 2009. Téléchargeable à l'adresse suivante : www.spirale.rppc.fr.
10. Goldberg M., Imbernon E., Rolland P., Gilg Soit Ilg A., Savès M., de Quillacq A., Frenay C., Chamming's S., Arveux P., Boutin C., Launoy G., Pairon J.-C., Astoul P., Galateau-Sallé F., Brochard P. « The French National Mesothelioma Surveillance Program ». *Occup Environ Med*. 2006;63:390-395.
11. « Note à l'attention de la HAS concernant le suivi post-professionnel Amiante. Comparaison de trois dispositifs de suivi post-professionnel Amiante ». M. Carton, J.-C. Pairon, P. Rolland. Septembre 2009.
12. Maurel M., Berna V., Letourneux M., Paris C. « Exposition professionnelle ancienne à l'amiante. Conséquences psychologiques de la surveillance médicale et de l'information sur les risques pour la santé ». *Arch Mal Prof Env* 2006; 67: 7-13.
13. Vierikko, Tuula; Kivistö, Sirkku; Järvenpää, Ritva; Uitti, Jukka; Oksa, Panu; Virtema, Pauliina; Vehmas, Tapio. « Psychological impact of computed tomography screening for lung cancer and occupational pulmonary disease among asbestos-exposed workers ». *European Journal of Cancer Prevention*: June 2009 - Volume 18 - Issue 3 - pp 203-206.
14. « Amiante : quelle indemnisation pour les victimes ? » Rapport d'information n° 301 (2004-2005) de M. Gérard Dériot, fait au nom de la commission des Affaires sociales, déposé le 15 avril 2005, Paris, Sénat, 2005.
15. « Rapport de la Mission d'information sur les risques et les conséquences de l'exposition à l'amiante ». Assemblée nationale, 22 février 2006.
16. « Rapport d'information de la commission des Affaires sociales sur la prise en charge des victimes de l'amiante ». Assemblée nationale, 18 novembre 2009.
17. « Suivi post-professionnel amiante : étude expérimentale ». Rapport final. Février 2007.
18. « Avis relatif aux dispositifs de suivi post-professionnel des personnes ayant été exposées à l'amiante ». Groupe de travail national amiante et fibres. 17 décembre 2009.

1.4.3 ESPri

Dr Patrick ROLLAND

Épidémiologiste

Département Santé-Travail, Équipe associée en santé travail

Institut de Veille Sanitaire

Et par ordre alphabétique :

Sabyne Audignon, Jessica Barbary, Claudine Blum-Boisgard, Patrick Brochard, Bénédicte Clin-Godard, Julien Cottin, Jean Deligne, Stéphanie Deschaume, François Dupont, Virginie Farinès, Marcel Goldberg, Brigitte Heuls-Bernin, Julie Homère, Ellen Imbernon, Jean-Pierre Lechartier, Laetitia Lécivain, Michel Leroy, Marc Letourneux, Jean Pierre Orain, Alain Paumier, William Roy, Pierre Rumeau, François Sardin, Maëla Tanguy, Marie-Noëlle Vibet, Laure Yami

1. Contexte

Environ 15 000 cancers incidents imputables à des expositions professionnelles surviennent chaque année en France. Ils sont de localisations diverses (1), et les temps de latence nécessaires à leur apparition sont le plus souvent de plusieurs décennies. C'est pourquoi ils apparaissent très souvent après la cessation d'activité. Un dispositif réglementaire de suivi post-professionnel a été mis en place en 1995 au Régime général de sécurité sociale (RGSS) pour pallier l'absence de surveillance médicale spécifique après le départ en inactivité des travailleurs salariés ayant été exposés à une substance cancérigène au cours de leur vie professionnelle, mais sa mise en œuvre reste très lente.

L'amiante étant un cancérigène professionnel qui a été particulièrement utilisé dans divers secteurs d'activité et dont l'impact en santé publique n'est plus à démontrer, il a été logique de s'intéresser aux retraités ayant été exposés à cette nuisance. C'est pourquoi l'étude pilote « Espaces » (2) a conduit l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2001 à recommander la généralisation au sein du RGSS d'une procédure d'identification des retraités ayant été exposés à l'amiante au cours de leur carrière, mais aussi, l'extension de cette procédure à d'autres régimes et à d'autres cancérigènes professionnels.

Fort de ces recommandations, le Régime social des indépendants (RSI) a souhaité mettre en œuvre une surveillance médicale et épidémiologique de ses artisans retraités ayant été exposés à l'amiante. En 2003, il a confié au Département Santé Travail (DST) de l'InVS l'élaboration du programme « Espri » (Épidémiologie et surveillance des professions indépendantes) de repérage et d'accompagnement des artisans retraités ayant été exposés au cours de leur carrière. Ce programme s'appuie sur l'expérience de l'étude Espaces et sur les recommandations de la Conférence de consensus de 1999 (3), seule référence en vigueur en matière de stratégie de surveillance médicale des personnes exposées à l'amiante.

Le programme Espri poursuit deux objectifs : (i) une intervention de santé publique, avec le repérage des artisans retraités ayant été exposés à l'amiante au cours de leur carrière professionnelle, et la proposition d'un suivi médical pris en charge par le RSI ; (ii) une surveillance épidémiologique, à travers le suivi de la cohorte, afin de documenter de façon systématique les expositions passées à l'amiante, la survenue des événements de santé, et d'évaluer le bénéfice du dispositif en termes de réparation par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (Fiva) (4) et de bénéfice de santé strict.

2. Population et méthodes

À la suite de la phase pilote (5) qui s'est déroulée entre 2005 et 2007 dans les régions Aquitaine, Limousin et Poitou-Charentes formant la « zone 1 », l'InVS a recommandé la poursuite et l'extension d'Espri. En 2008, quatre nouvelles régions ont rejoint le dispositif pour former la « zone 2 » : Basse-Normandie, Haute-Normandie, Nord-Pas-de-Calais et Picardie.

En zone 1, la première campagne d'inclusion a débuté en 2005 auprès des artisans ayant pris leur retraite en 2004, et s'est poursuivie par les campagnes auprès des retraités 2005, 2006 et 2007. En zone 2, seuls les retraités 2007 ont été inclus en 2008. En 2009, les retraités 2008 des deux zones ont été sollicités. Ainsi, chaque année, ce sont désormais près de 4 000 nouveaux sujets qui intègrent le dispositif, soit un quart des nouveaux retraités artisans du RSI. Après 4 années de campagne (2005-2008), celle de 2009 n'étant pas comptabilisée ici, 11.046 artisans retraités ont été sollicités.

En pratique, chaque artisan retraité reçoit un autoquestionnaire postal qui lui permet de reconstituer sa carrière professionnelle. Des experts en hygiène industrielle et médecine du travail spécialisés dans les circonstances d'exposition à l'amiante expertisent ces questionnaires et évaluent les emplois occupés par chaque artisan. Ces experts sont des professionnels de la consultation de pathologie professionnelle du CHU de Bordeaux pour la zone 1 et de celle du CHU de Caen pour la zone 2. De cette façon, les retraités sont classés en non exposé, exposé faiblement, exposé intermédiaire ou exposé fortement, conformément aux critères de la Conférence de consensus. Les artisans classés exposés de façon intermédiaire ou exposés fortement se voient proposer par leur caisse du RSI un bilan médical réalisé par le médecin de leur choix et pris en charge par leur caisse. Ce bilan comporte une première consultation où le médecin informe son patient sur les risques liés à l'amiante et réalise un examen clinique. Elle est suivie d'un scanner thoracique et d'une deuxième consultation au cours de laquelle le médecin informe son patient sur les conclusions du bilan et les modalités de suivi ultérieur. Des questionnaires médicaux permettent de consigner l'ensemble des informations relevant du bilan médical.

3. Résultats des campagnes 2005 à 2008 au 15/10/2009

Le taux de réponse global à l'autoquestionnaire professionnel après relance est de 61,9 % (63,2 % en zone 1 et 54,7 % en zone 2). Lors de la phase pilote en zone 1, ce taux s'élevait à 67,2 %, mais au cours des campagnes suivantes, il a baissé légèrement jusqu'à atteindre 60,1 % en zone 1 lors de la campagne 2007. Pour l'ensemble des campagnes, la relance a permis de doubler le taux de réponse.

Les répondants, 6 835 au total, sont majoritairement des hommes (86 %) et sont âgés en moyenne de 60 ans après plus de 40 années de carrière professionnelle. Le tableau 1 décrit le résultat de l'expertise des calendriers professionnels et les propositions de bilan médical qui en découlent. Parmi les répondants, 6 à 7 sur 10 (67,1 %) se sont vu proposer un bilan médical du fait de leur exposition possible à l'amiante, la très grande majorité (97,9 %) relevant d'une exposition « intermédiaire » ; précisons qu'environ 25 % d'entre eux ignoraient leur exposition au vu de leur déclaration. Parmi les artisans pour lesquels un bilan médical a été proposé, on note que 4 à 5 sur 10 (43,7 %) l'ont initié, le plus souvent auprès d'un médecin généraliste (près de 9 fois sur 10).

Tableau 1. Proposition de bilan médical et niveau d'exposition à l'amiante

	Hommes (N = 5 879)		Femmes (N = 956)		Total (N = 6 835)	
	n	%	n	%	n	%
Non	1 331	22,6	920	96,2	2 251	32,9
Non exposé	950	71,4	873	94,9	1 823	81,0
Niveau faible	381	28,6	47	5,1	428	19,0
Oui*	4 548	77,4	36	3,8	4 584	67,1
Niveau intermédiaire	4 455	98,0	35	97,2	4 490	97,9
Niveau fort	93	2,0	1	2,8	94	2,1

* bilans proposés dont 43,7 % initiés (n = 2 002) et 29,5 % complets (n = 1 350)

Le tableau 2 montre les conclusions du bilan médical pour 1 350 artisans pour lesquels l'ensemble des données est disponible. Chez 16,3 % d'entre eux (soit 220), une pathologie connue comme potentiellement liée à une exposition à l'amiante a été dépistée. Les pathologies observées sont le plus souvent bénignes (localisation pleurale), avec 13,6 % de sujets concernés (183 sur 1 350). Des nodules pulmonaires isolés ont été retrouvés chez 179 artisans présentant par ailleurs, pour 36 d'entre eux, une pathologie pouvant être liée à l'exposition à l'amiante. Un diagnostic probable de cancer bronchique a été évoqué chez 8 retraités, et de cancer primitif de la plèvre chez 7 retraités ; trois d'entre eux présentaient les deux localisations. Parmi les 220 sujets pour lesquels une pathologie a été décelée, 57 se sont vu remettre un certificat médical par leur médecin en vue d'une demande d'indemnisation au Fiva.

Tableau 2. Pathologies dépistées parmi 1.350 bilans complets

	n	%
Au moins une pathologie dépistée	220	16,3
Pathologie pleurale bénigne	183	13,6
Fibrose pulmonaire	43	3,2
Cancer bronchique probable	8	0,6
Tumeur pleurale primitive probable	7	0,5
Pas de pathologie dépistée	1 090	80,7
Bilan médical sans conclusion	40	3,0

Le tableau 3 présente le bilan général de la participation des artisans aux différentes étapes du dispositif. Parmi les 11 046 artisans sollicités, on constate notamment que le dispositif amène 2 sujets sur 10 (18 %) à réaliser un scanner thoracique.

Tableau 3. Participation des artisans à chaque étape du dispositif Espri (fréquences relatives données par rapport à la population totale sollicitée, N = 11 046)

	n	%
Autoquestionnaire professionnel retourné	6 835	61,9
Bilan médical proposé	4 584	41,5
Bilan médical initié*	2 002	18,1
Scanner thoracique réalisé*	1 985	18,0
Bilan médical réalisé* ⁽¹⁾	1 441	13,0
Bilan médical réalisé et complet*	1 350	12,2

* données provisoires (bilans toujours en cours au 15/10/09)

⁽¹⁾ avec au moins la première consultation et le scanner (consultation bilan non réalisée par tous)

Afin d'estimer la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante dans la population des artisans retraités à partir de la population de répondants, la représentativité de cette dernière a été vérifiée en comparant les données d'Espri, définies par le dernier emploi des artisans, avec les données du RSI (artisans de plus de 50 ans, du fait de l'absence de données pour les retraités) et de l'Insee issues du recensement 1999 (artisans de plus de 50 ans).

Une première estimation de la proportion d'artisans retraités ayant été exposés à l'amiante au moins une fois au cours de leur carrière a donc pu être réalisée à partir de la population d'Espri. De la même manière que dans l'étude Espaces, trois méthodes ont été utilisées en considérant la probabilité d'exposition vie professionnelle entière de chacun des sujets : (i) par la probabilité maximale rencontrée au cours de la carrière ; (ii) à partir de la probabilité de chacun des épisodes professionnels ; (iii) par la méthode du bootstrap (tirage au sort avec remise de 1 000 échantillons). Chez les hommes, ces méthodes ont permis d'estimer la

prévalence de l'exposition à l'amiante respectivement à 45,4 %, 61,9 % (IC 95 % : 60,5-63,2) et 62,5 % (IC 95 % : 61,7-63,4), quelles que soient l'intensité, la fréquence et la durée d'exposition. À partir de ces estimations, il est raisonnable de considérer que globalement, 5 à 6 artisans retraités sur 10 auraient été exposés au moins une fois au cours de leur carrière. Chez les femmes, sur la base d'effectifs plus restreints, les estimations ont amené à considérer que moins de 1 femme sur 10 aurait été exposée au cours de sa carrière.

Chez les hommes, les secteurs d'activité les plus représentés sont également ceux où la proportion d'emplois exposés est la plus élevée. Dans le BTP, la quasi-totalité des emplois est considérée exposée (96,4 %), le plus souvent à un niveau intermédiaire (88,4 %). Suivent les secteurs de la réparation automobile et de l'industrie manufacturière (métallurgie, travail du bois et des métaux notamment), largement exposés avec respectivement 77,1 % et 47,7 % des emplois. Lorsque l'on s'intéresse uniquement aux emplois des hommes exercés en tant qu'artisan, on observe que la plupart des métiers du BTP affichent une fréquence d'exposition au-delà de 90 %. Par ordre décroissant, on trouve les plombiers, chauffagistes, couvreurs (98,9 %), les peintres (98,9 %), les maçons, plâtriers (98, %), les électriciens (97,8 %) et les menuisiers charpentiers (96,5 %). Les métiers de la réparation sont également concernés avec notamment 97,7 % d'emplois exposés parmi les tôliers-carrossiers d'automobiles et 96,4 % parmi les mécaniciens réparateurs d'automobiles.

4. Discussion et recommandations

Après quatre années de fonctionnement (période 2005-2008), le bilan du dispositif Espri de surveillance post-professionnelle des artisans ayant été exposés à l'amiante au cours de leur carrière est globalement positif. Malgré une légère baisse du taux de réponse au fil des campagnes, celui-ci s'est stabilisé aux alentours de 60 % (taux similaire à celui observé auprès des anciens salariés dans l'étude Espaces après relance). Ce taux est satisfaisant, d'autant plus que, si la phase pilote a bénéficié d'un accompagnement médiatique lors de son lancement, les campagnes suivantes ont été initiées avec une communication moindre.

Au fil des années, les consultations de pathologie professionnelle en charge de l'évaluation des expositions ont affiné leurs expertises, ce qui a permis d'améliorer la caractérisation des expositions. Sur la période 2005-2008, elles ont recommandé le suivi médical à environ 67 % des répondants contre 75 % lors de la phase pilote. En 2001, l'étude Espaces avait rapporté une proportion identique de 68 % de salariés retraités ayant une probabilité non nulle d'avoir été exposés à l'amiante dans au moins un de leurs emplois, à partir de l'utilisation d'une matrice emplois-exposition à l'amiante. Bien que les méthodes d'évaluation utilisées dans ces deux dispositifs soient différentes, la proportion observée dans Espri confirme que les métiers de l'artisanat sont largement exposés à l'amiante, que ce soit dans le bâtiment, le travail des métaux, du bois, dans la mécanique, l'électricité ou encore la réparation automobile. Lorsque l'on tient compte de la probabilité d'exposition de chacun des artisans, les estimations de la prévalence de l'exposition dans la population des hommes retraités indiquent que 50 à 60 % auraient été exposés au moins une fois au cours de leur carrière professionnelle. Dans Espaces, cet indicateur était d'environ 25 %. Cette différence semble cohérente avec la structure des deux populations, avec d'un côté les artisans constitués de travailleurs pour la plupart manuels, et de l'autre, les salariés incluant une forte proportion de travailleurs du secteur tertiaire (très majoritairement non exposés).

Au cours des campagnes 2005-2008, 4 à 5 artisans sur 10 justifiant d'un bilan médical l'ont initié, et dans 9 cas sur 10, ils se sont adressés à un médecin généraliste ; cela conforte encore aujourd'hui les termes de la conférence de consensus de 1999 selon lesquels le médecin généraliste est un relais naturel pour réaliser le suivi médical. Concernant les pathologies observées et connues comme potentiellement liées à l'exposition à l'amiante, on notera que la prévalence observée dans Espri de 13,6 % de pathologies pleurales bénignes est relativement concordante avec celle de 18,2 % observée dans une population de salariés (6).

Par ailleurs, dans un objectif constant d'optimiser la qualité de l'évaluation des expositions, un groupe de travail a été mis en place en 2008, associant les équipes françaises en charge de la surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés à l'amiante (dispositifs Espri, Spirale (7) et SPPA (8)). Une synthèse de ce travail (9) a été remise à la Haute Autorité de Santé en septembre 2009 dans le cadre de l'actualisation des recommandations pour le suivi des personnes ayant été exposées à l'amiante. À travers l'analyse des discordances entre les expertises fournies par les trois dispositifs, ce travail a démontré, malgré les discordances « inévitables » (variabilité inter-experts, qualité d'information disponible pour l'expertise), que les recommandations de surveillance post-professionnelle fournies par les trois dispositifs étaient très proches. Cela a permis de témoigner, notamment pour le dispositif Espri, de la qualité des outils utilisés et de l'expertise mise en œuvre pour l'évaluation de l'exposition « vie professionnelle entière ».

Au vu des résultats du programme Espri obtenus sur la période 2005-2008, l'InVS a confirmé au RSI en septembre 2009 les recommandations déjà émises en 2006 d'extension du dispositif aux autres régions, dans un souci d'équité. Ces résultats confirment que la population des artisans, largement exposée à l'amiante, requiert une surveillance et une observation systématique de son état de santé. Outre les résultats déjà observés, une extension est d'autant plus souhaitable qu'Espri est un des rares dispositifs du domaine des risques professionnels qui allie surveillance médicale individuelle et surveillance épidémiologique. Ce dispositif a déjà permis d'une part, de réaliser un dépistage chez des artisans ayant été exposés, de les informer de l'existence du Fiva et donc de la possibilité d'une indemnisation en cas de pathologie liée à l'exposition ; et d'autre part, de constituer une cohorte d'artisans exposés à l'amiante permettant d'apporter des données épidémiologiques nouvelles et indispensables à la veille sanitaire. Précisons que le suivi épidémiologique, qui doit être mis en place progressivement à partir de 2010, prévoit un recueil des données de mortalité, de morbidité (remboursements de soins, hospitalisations) et d'indemnisation. *In fine*, l'extension progressive du dispositif Espri à d'autres régions ainsi que la mise en place du suivi épidémiologique doivent permettre de documenter de façon systématique l'impact de ce cancérogène professionnel majeur sur cette population. Ce dispositif doit aussi contribuer à la mise en place et au renforcement de mesures de prévention chez les artisans encore en activité. Néanmoins, une extension à l'échelle nationale impliquera une adaptation des outils ainsi qu'une étude de faisabilité financière. Enfin, précisons que l'InVS a recommandé au RSI l'extension du dispositif à un autre cancérogène, les poussières de bois (10), qui sont fortement répandues dans bon nombre de métiers des artisans. Une réflexion sur ce sujet doit être mise en place en 2010 en s'appuyant sur l'expérience menée au RGSS dans le cadre du programme Spirale qui a permis de tester des procédures et de mettre au point des outils de repérage des exposés.

Références bibliographiques

1. Pairon JC et al. Les cancers professionnels, M. Orange, Editor. 2000 : Paris.
2. Imbernon E et al. Enquête pilote Espaces : identification et suivi médical post-professionnel des salariés retraités ayant été exposés à l'amiante. Saint-Maurice : InVS, 2001.
3. Élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante. Conférence de consensus, Paris, La Villette, 15 janvier 1999. Rev Mal Respir, 1999. 16(6) : p. 1190-388.
4. Décret n°2001-963 du 23 octobre 2001 (article 53 de la loi n°2000-1257 du 23 décembre 2000). JO n°247 du 24 octobre 2001.
5. Rolland P et al. Programme Espri de surveillance post-professionnelle des artisans ayant été exposés à l'amiante. Rapport intermédiaire de la phase pilote 2005-2007. Saint-Maurice : InVS, 2007.
6. Paris C et al. Tomodensitométrie thoracique : un examen indispensable pour la surveillance post-professionnelle de l'exposition à l'amiante. Info Respir, 2006. 71 : p. 25-28.
7. Carton M et al. Spirale, surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés. Rapport intermédiaire de la phase pilote (2^e vague). Villejuif : Inserm, 2009.
8. Pairon JC et al. Suivi post-professionnel amiante. Rapport final de l'étude expérimentale. Paris : ministère du Travail, 2007.
9. Carton C, Pairon JC, Rolland P. Comparaison de trois dispositifs de surveillance post-professionnelle amiante. Note pour la Haute Autorité de Santé. Inserm, IIMTPIF, InVS, Editor. 2009 : Paris.
10. Carton M, Goldberg M. Risques pour la santé des expositions aux poussières de bois. Inserm, Editor. 2003 : Paris.

1.4.4 SPPA

Dr Évelyne SCHORLÉ
Médecin conseil CNAMTS

1. Introduction

Le jury de la Conférence de Consensus de janvier 1999 a fait des recommandations sur le suivi post-professionnel des personnes ayant été exposées à l'amiante ; par ailleurs, en mai 2000, un audit de la CNAM, a montré une sous-utilisation des fonds dédiés à cette surveillance. Sur ces bases, la Direction des relations du travail du ministère de l'Emploi et de la Solidarité et la Direction des risques professionnels de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ont désigné, en mai 2001, les régions Aquitaine, Haute et Basse-Normandie et Rhône-Alpes pour conduire une étude expérimentale sur le suivi des personnes retraitées ou inactives ayant été exposées à l'amiante.

La lettre de mission de la Direction des risques professionnels du 18 mai 2001 précisait que cette expérimentation devait porter sur les modalités qui permettraient « d'améliorer, d'une part, les conditions du suivi des personnes ayant été exposées à l'amiante, d'autre part l'information de ces personnes et du corps médical » et qu'elle devait se dérouler « sur la base d'un référentiel médical unique dans les trois régions, avec des modalités d'organisation différentes selon les régions ».

Le recrutement des patients varie donc selon les régions en raison d'expériences différentes dans la mise en place de la surveillance post-professionnelle et conformément au souhait exprimé dans la lettre de mission de mai 2001.

Chaque région a mis en place des réseaux entre les partenaires institutionnels (CPAM et CRAM) d'une part, et les centres de consultation de pathologies professionnelles, d'autre part.

La participation des centres d'examens de santé dépendant de CPAM a également été prévue.

L'Institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris Île-de-France (IMTPIF) a été chargé d'animer le Comité scientifique national de cette expérimentation.

L'ensemble des institutions ainsi que les partenaires sociaux, les associations de victimes et le Comité scientifique national sont réunis au sein d'un Comité national de pilotage qui assure le suivi de l'expérimentation.

2. Phase préparatoire

- Des autorisations ont été demandées à la Commission nationale informatique et libertés (CNIL) pour chacun des outils propres à l'étude et en particulier pour l'utilisation des fichiers de l'Assurance maladie : elles ont été obtenues en août 2003.

- Des documents d'information élaborés par le Comité scientifique national, destinés aux professionnels de santé ont été diffusés par le ministère du Travail. Ils sont accessibles sur le net à l'adresse suivante :

<http://www.sante-securite.travail.gouv.fr/mediatheque/publications.asp> :

- guide pour les radiologues,
- guide pour les médecins traitants,
- guide pour les médecins du travail.

- Une plaquette d'information à l'usage des retraités, proposée par les associations de victimes de l'amiante, validée par le Comité scientifique national, a été imprimée par les CRAM après adaptation au contexte local et mise à disposition dans les CPAM.

3. Fonctionnement dans chaque région

3.1 Aquitaine

3.1.1 Organisation générale

La Structure régionale de coordination (SRC) a été construite autour de la Commission régionale de médecine du travail, élargie aux représentants des médecins prescripteurs (Conseil de l'Ordre des médecins, Union régionale des médecins libéraux), aux représentants des associations de victimes de l'amiante, aux représentants des associations syndicales et patronales et à tout autre partenaire proposé par la Direction régionale du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle qui préside cette commission.

Le centre de consultations de pathologies professionnelles de Bordeaux a coordonné l'ensemble du protocole.

Chaque CPAM a organisé les campagnes d'information des professionnels de santé et des assurés et a réalisé l'ensemble des réponses aux assurés, l'instruction administrative des dossiers (prise en charge, facturation et gestion des demandes de maladies professionnelles) ainsi que la saisie de ces données sur une base spécifique.

3.1.2 Information des assurés

1/ Initialement, il a été proposé que l'information des retraités repose sur les médecins traitants consultés, les personnes informées devant faire d'elles-mêmes une demande de prise en charge à leur CPAM pour participer à l'étude.

2/ Certains assurés ont reçu une lettre d'invitation pour participer à l'étude et une plaquette d'information :

- bénéficiaires de l'Allocation des travailleurs de l'amiante (ATA) ;
- assurés bénéficiant déjà d'un suivi post-professionnel non renouvelé au bout de 2 ans
- inactifs de plus de 55 ans ;
- pré-retraités inscrits aux Assedic en Aquitaine, sélectionnés sur le code de la profession déclarée.

3/ Devant les difficultés de transmission des informations par le circuit des professionnels de santé, la SRC et les CPAM ont décidé de réaliser dans un deuxième temps l'envoi systématique d'une lettre d'invitation accompagnée de la plaquette d'information à tous les assurés de 60 à 65 ans.

3.1.3 Suivi des dossiers à partir de la demande de participation des assurés

À la réception d'une demande de participation, la CPAM a envoyé à l'assuré demandeur un questionnaire pour reconstituer son calendrier professionnel en vue d'évaluer son niveau d'exposition à l'amiante durant toute sa carrière.

Le questionnaire n'était pas fourni sans demande expresse sauf exception, dans 3 CPAM sur 6, pour quelques bénéficiaires de l'ATA ou d'un suivi post-professionnel classique non renouvelé au-delà du délai de 2 ans.

Les questionnaires complétés ont été renvoyés à la CPAM qui les a transmis à la SRC : le calendrier a été analysé une première fois pour déterminer le niveau d'exposition (nul, faible moyen ou fort) puis une deuxième fois pour validation par l'ingénieur conseil de la CRAM.

La CPAM a adressé un dossier de prise en charge pour la réalisation du bilan prévu pour l'étude aux personnes ayant subi une exposition intermédiaire ou forte. Une lettre de refus de prise en charge a été adressée aux personnes dont le niveau d'exposition, faible ou nul, n'entrait pas dans les critères d'inclusion de l'étude.

Les personnes ont eu le choix d'aller consulter leur médecin traitant ou un médecin des Centres spécialisés de référence amiante (CSRA), mis en place en Aquitaine, dans le but d'établir, à proximité de la population, des interlocuteurs spécialisés pouvant donner des informations plus précises à qui le désirait : il en existe 15 (4 Centres d'examens de santé, un dispensaire de la Fédération girondine de lutte contre les maladies respiratoires, et 10 services hospitaliers de pneumologie ou de pathologies professionnelles). Cette liste a été communiquée aux CPAM à partir de janvier 2005.

3.1.4 Autres actions d'information

Pour les professionnels de santé

En complément de l'envoi des guides, un article a été publié dans le bulletin régional de l'Ordre des médecins, l'étude a été présentée au cours de diverses réunions organisées pour les médecins du travail, les radiologues, les généralistes. Des plaquettes d'information (73.000) et des affiches (5.020) ont été envoyées aux radiologues, aux pneumologues, aux établissements hospitaliers ainsi qu'aux pharmaciens d'officine.

Pour les assurés

Les CPAM et les mutuelles de l'EDF ont assuré un communiqué de presse, une conférence de presse, une émission de radio et une information sur le net.

Les CPAM ont également organisé des rencontres avec les associations de victimes de l'amiante, réalisé une campagne d'affichage dans les centres d'examen de santé et dans les services des caisses au contact du public.

Les patients vus dans le cadre d'une consultation de pathologie professionnelle au sein du service de médecine du travail du CHU et remplissant les critères d'inclusion ont été sollicités pour participer à l'étude.

3.2 Normandie

3.2.1 Organisation générale

La Normandie est composée de 2 régions administratives distinctes pour toutes les institutions impliquées dans l'expérimentation, sauf pour l'Assurance maladie, qui a une CRAM unique pour la Haute et la Basse-Normandie.

Les quatre Centres d'examens de santé normands et leur trois antennes ont été des partenaires privilégiés de l'expérimentation, coordonnés par un organisme unique : l'Institut de recherche en santé (IRSA).

Un comité technique interrégional normand a été créé pour définir les stratégies d'intervention, tout en conservant une Structure régionale de coordination pour chaque région administrative, afin de pouvoir associer aussi étroitement que possible les partenaires régionaux et départementaux au suivi des opérations sur le terrain.

3.2.2 Information des assurés

L'information des assurés a été principalement axée sur l'utilisation des médias régionaux généraux et sur différentes initiatives des services de communication des CPAM et de la CRAM.

Le contact postal n'a concerné que les sujets bénéficiaires de l'ATA, non reconnus atteints d'une pathologie professionnelle au titre des tableaux 30 et 30bis, et les sujets connus des CES pour lesquels un bilan de santé était prévu dans les mois suivants, ainsi qu'un effectif limité de retraités du département de la Manche.

3.2.3 Suivi des dossiers à partir des demandes de participation

Modalités de délivrance des questionnaires

L'autoquestionnaire d'évaluation de l'exposition a été accompagné systématiquement d'un autoquestionnaire d'évaluation de l'impact psychologique ; ce second autoquestionnaire a pu être délivré trois fois, au moment de la demande participation, 3 mois après la réalisation du scanner, et 6 à 12 mois après la déclaration d'une maladie professionnelle.

La délivrance des autoquestionnaires a été assurée par :

- les CPAM sur demande active des assurés, ou par courrier pour 228 retraités d'une entreprise de la Manche ayant exposé ses salariés à l'amiante ;
- les CES : ces derniers ont remis les autoquestionnaires aux personnes inactives ou retraitées venues pour un bilan de santé et les ont également envoyés aux assurés du

régime général connus de leurs services et dont l'examen périodique de santé intervenait après le 15 janvier 2005, sélectionnées sur les critères suivants :

- ▶ inactifs ou retraités,
 - ▶ âgés de plus de 40 ans,
 - ▶ domiciliés en Normandie ;
- une enveloppe T était jointe pour le retour ;
- la CRAM qui a adressé une lettre personnalisée aux allocataires de l'ATA non reconnus atteints d'une maladie professionnelle liée à l'amiante.

Évaluation des expositions professionnelles à l'amiante

Les questionnaires d'évaluation de l'exposition, une fois complétés, ont été retournés aux services AT-MP des CPAM puis transmis à l'hygiéniste industriel du centre de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) de Caen, qui les a centralisés et a évalué le niveau d'exposition, avec éventuellement l'aide ponctuelle des ingénieurs du laboratoire de chimie de la CRAM ou des praticiens spécialisés des CCPP de Normandie.

Décision d'inclusion des assurés dans l'expérimentation

Les CPAM ont inclus dans l'expérimentation les sujets dont le niveau d'exposition avait été évalué intermédiaire ou fort par l'hygiéniste et ont adressé aux intéressés un dossier de prise en charge selon le modèle défini par le comité technique interrégional de Normandie.

Un courrier d'explication a été adressé par les CPAM aux sujets dont le niveau d'exposition était nul ou faible ou qui étaient déjà reconnus atteints d'une maladie professionnelle liée à l'amiante.

3.2.4 Autres actions d'information

Pour les professionnels de santé

En complément de l'envoi des guides, des réunions spécifiques ont été proposées aux radiologues et aux pneumologues, des articles sont parus dans la presse professionnelle : Bulletin de l'Ordre, *Temps fort*.

L'Union régionale des médecins libéraux (URML) a adressé un courrier à l'ensemble des généralistes. L'expérimentation a été présentée à 2 reprises aux réunions de la Société régionale de médecine du travail.

Des réunions d'information ont été organisées pour le personnel des CES.

Les services AT-MP des CPAM ont organisé des réunions d'information pour les agents d'accueil et les téléconseillers.

Des articles sont parus dans 3 revues de l'Assurance maladie.

Pour les assurés

L'information a reposé sur plusieurs conférences de presse, publiées dans la presse ou suivies d'interventions sur les chaînes radiophoniques régionales, ainsi que diverses interviews télévisées.

Un message a été intégré aux décomptes de remboursement pour les assurés âgés de plus de 45 ans, les sujets inactifs ou retraités.

Un affichage par bandeau lumineux ou par téléviseur a été installé à l'accueil des CPAM.

Des documents d'information (25 000 plaquettes et 600 affiches) ont été diffusés dans les agences retraite de la CRAM, les antennes ANPE, les associations de victimes, les CES, les CCPP les CPAM et les services de santé au travail.

3.3 Rhône-Alpes

3.3.1 Organisation générale

L'expérimentation a été confiée au Service médical de l'assurance maladie et à la CRAM.

La région Rhône-Alpes a été élargie au département de la Saône-et-Loire à la demande des associations de victimes de l'amiante.

L'organisation et le fonctionnement de la Structure régionale de coordination ont reposé sur la collaboration des Instituts universitaires de médecine du travail, des CCPP des CHU, de l'Inspection du travail, de la CRAM et du Service médical de l'Assurance maladie.

Le secrétariat de la SRC a été assuré par le Service médical régional de l'Assurance maladie qui a informé l'ensemble des acteurs et collecté les données nécessaires à l'expérimentation dans le strict respect du secret médical.

La SRC a réuni une fois par an l'ensemble des partenaires, associations de victimes de l'amiante, organisations syndicales, représentants des professionnels de santé, Conseil de l'Ordre, représentants des caisses et des services médicaux locaux de l'Assurance maladie.

3.3.2 Information des assurés

C'est le fichier des retraités de la CRAM qui a été utilisé pour repérer, grâce aux codes d'activités professionnelles, les personnes dont le ou les emplois avaient été susceptibles de les avoir mis en contact avec de l'amiante.

Ainsi, 9 codes d'activités ont été retenus : fabrication d'articles contenant de l'amiante, isolation, chantiers du bâtiment, sidérurgie, raffinerie et pétrochimie, construction et réparation navale, réparation automobile, centrale thermique et industrie verrière.

Une application informatique a été réalisée par les ingénieurs du service Prévention pour adresser un courrier aux retraités de 60 à 67 ans, leur proposant de remplir un questionnaire d'évaluation de leur exposition qui était joint à l'envoi.

3.3.3 Suivi des dossiers à partir de la demande de participation des assurés

Les questionnaires renvoyés complétés ont été analysés par les agents des services AT-MP des CPAM. Une aide à la cotation a été élaborée par le Comité scientifique national avec des critères d'évaluation applicables dans les 3 régions. Les agents des caisses pouvaient faire appel à l'ingénieur de Prévention de la CRAM en cas de difficulté.

La synthèse de l'exposition permettant de qualifier le niveau d'exposition le plus long et le niveau d'exposition le plus intense a été établie par l'ingénieur de Prévention ou le médecin conseil de l'échelon régional.

Les sujets ayant eu une exposition intermédiaire ou forte ont reçu un dossier de prise en charge leur laissant la liberté de choisir leur médecin et un radiologue parmi la liste de ceux ayant signé une convention spécifique à l'expérimentation. Les sujets ayant eu une exposition nulle ou faible ou étant déjà indemnisés pour une maladie professionnelle liée à l'amiante ont reçu un courrier de réponse leur précisant les raisons pour lesquelles ils n'étaient pas retenus pour participer à l'expérimentation.

Certaines personnes, ayant eu connaissance de l'expérimentation par les plaquettes d'information, les associations ou le bouche-à-oreille, ont demandé de participer à l'étude : il leur a alors été remis ou envoyé un questionnaire pour évaluer leur exposition.

3.3.4 Autres actions d'information

Pour les professionnels concernés

En complément de l'envoi des guides, des courriers ont été adressés à l'ensemble des radiologues, et une vingtaine de centres de radiologie disposant d'un scanner ont reçu la visite du médecin conseil pour leur présenter l'expérimentation. Une réunion a été organisée pour les radiologues responsables de ces centres.

Plusieurs rencontres ont été planifiées : une avec les médecins du travail, une avec l'URML et une avec les conseils de l'Ordre de Lyon et de Mâcon.

L'expérimentation a été présentée aux agents des services AT-MP des 13 CPAM concernées et aux médecins conseil près ces caisses, ainsi qu'à une réunion mensuelle de leur directeur.

Pour les assurés

Plus de 33 000 lettres ont été adressées aux personnes retraitées pouvant être concernées. Une rencontre avec les associations a permis de finaliser la plaquette d'information.

Les partenaires sociaux ont été informés au cours d'une réunion de la commission de prévention des AT-MP.

Plusieurs articles de presse sont parus dans divers médias.

Enfin, un numéro d'appel dédié à l'expérimentation a été créé à la direction du service médical pour recueillir les réflexions des retraités et des professionnels de santé et répondre à leurs questions.

4. Résultats

Sollicitation des sujets exposés à l'amiante

Sur l'ensemble des 3 régions, le dispositif expérimental a concerné 20 157 personnes.

En Aquitaine et en Normandie, les sujets informés ont demandé à leur CPAM à bénéficier d'un suivi post-professionnel.

En Rhône-Alpes, seule une minorité de sujets a fait la démarche de la demande, puisque les 33 000 courriers contenaient un questionnaire d'exposition.

Parmi ces 20 157 sujets demandeurs, 16 885 sujets dits « répondeurs » ont renvoyé un questionnaire d'exposition, et 8 236 sujets dits « participants » ont effectué au moins un des examens du bilan proposé.

La population concernée des retraités du régime général représentait alors pour les 3 régions

1 834 761 personnes dont 793 192 hommes et 6 588 bénéficiaires de l'ATA.

Le tableau 1 montre le taux de réponse des sujets concernés aux différents modes de sollicitation.

Tableau 1. Distribution des populations concernées

	Aquitaine	Normandie	Rhône-Alpes	Total
Population concernée				
retraités RG	444 009	479 513	911 239	1 834 761
dont hommes	193 000	200 800	399 932	793 192
bénéficiaires ATA	1 201	4 187	1 200	6 588
Population sollicitée par courrier	80 118	8 619	33 444	122 181
retraités RG	75 441	147	32 244	107 832
bénéficiaires ATA	1 458	528	1 200	5 186
CES		5 944		5 944
chômeurs	3 219			3 219
Sujets demandeurs	4 404	6 546	9 207	20 157
Sujets répondeurs	2 227	5 451	9 207	16 885
Sujets participants	1 391	3 236	3 609	8 236

Circuits médicaux

À partir des bordereaux de synthèse disponibles (n=4.582), il apparaît que la consultation de synthèse a été réalisée par un généraliste dans plus de la moitié des cas (53 %).

Quelle que soit l'organisation mise en place pour l'accès aux professionnels de santé, c'est le circuit libéral qui a été majoritairement utilisé pour les consultations de synthèse. On note cependant que les CES ont réalisé 27 % de ces consultations en Normandie.

Tableau 2. Circuits médicaux des sujets ayant bénéficié d'une consultation de synthèse (4 582)

	Aquitaine	Normandie	Rhône-Alpes	Total
Généraliste	243	465	1 861	2 569
CCPP	39	134	89	262
Pneumologue	551	709	418	1 728
Autres spécialités CES	5	288		293
Total	838	1 646	2 368	4 852

Tableau 3. Répartition des sujets dans les différents centres d'examens (n = 4 903)

	Aquitaine	Normandie	Rhône-Alpes	Total
CHU	42	44	96	182
CH	234	179	66	479
Libéral	549	1 010	2 208	3 767
CES	11	464		475
Total	836	1 697	2 370	4 903

Évaluation de l'exposition

L'exploitation initiale de l'autoquestionnaire a permis de classer chaque sujet dans l'un des trois groupes d'exposition « nulle/faible », « intermédiaire » et « forte ».

Tableau 4. Distribution des expositions chez les sujets répondants

	Aquitaine	Normandie	Rhône-Alpes	Total
Sujets répondants				
Nulle/faible	74	866	821	1 761
Intermédiaire	490	617	1 315	2 422
Forte	1 663	3 903	5 869	11 435
Non renseigné		65	1 202	1 267

Dans les 3 régions, la proportion de sujets avec une exposition forte est supérieure à 72 %.

5. Études complémentaires**Évaluation de concordances du codage des questionnaires d'exposition**

Un échantillon aléatoire de 300 questionnaires (100 par région), recodé par un hygiéniste industriel ou un ingénieur CRAM, a permis de comparer les prévalences d'exposition : ce recodage a montré qu'il y a plus d'exposition forte en Normandie (83 % *versus* 73 % pour les 2 autres régions).

Mais, lorsque l'on considère l'exposition en 2 classes (« non exposé » et « faible » *versus* « intermédiaire » et « fort »), le pourcentage d'accords est de :

- 98,6 % entre l'expert aquitain et l'expert normand ;
- 96,9 % entre l'expert aquitain et l'expert rhônalpin ;
- 96,3 % entre l'expert normand et l'expert rhônalpin.

De même, il existe une bonne corrélation entre les codeurs en ce qui concerne les variables quantitatives de l'exposition (année de début, durée totale d'exposition).

Analyse des circuits de prise en charge financière

Une étude a été organisée en Rhône-Alpes pour évaluer le taux d'échappement des retraités au modèle de circuit de prise en charge financière prévu pour l'expérimentation.

Cette étude a mis en évidence que des actes ont été facturés avec la carte vitale et non pas avec les bordereaux prévus.

Tous les comptes-rendus des actes réalisés n'ont pas été transmis.

Des maladies professionnelles ont été déclarées pour des sujets ayant renvoyé un questionnaire d'exposition mais aucun compte-rendu d'examen, ou pour des sujets dont l'inclusion avait été refusée.

Ces constats permettent de penser que la sollicitation des personnes retraitées ne s'est pas limitée à ce qu'il a été possible d'enregistrer et que, si les fonds dédiés au financement de ce dispositif ne sont pas utilisés, c'est peut-être parce que les actes sont facturés sur le risque maladie.

6. Discussion

Sollicitation des sujets exposés à l'amiante

Les régions avaient pour mission de s'organiser de façon différente pour faire connaître aux personnes retraitées le dispositif supposé sous-utilisé.

L'Aquitaine a choisi dans un premier temps de s'appuyer sur le réseau des médecins pour diffuser l'information.

Les résultats montrent qu'il est difficile de mobiliser la profession médicale pour diffuser l'information, même si c'est par elle qu'il serait sans doute préférable qu'elle soit transmise pour être adaptée à chaque cas. Mais le message ne s'intègre pas forcément facilement dans une consultation motivée par une tout autre raison.

La Normandie a choisi deux campagnes médiatiques intenses successives.

Le canal médiatique est d'utilisation aisée, peu onéreux et son intervention facilement reproductible, mais il présente le risque d'une information non professionnelle, éventuellement mal transmise et potentiellement anxiogène.

La région Rhône-Alpes a choisi d'utiliser le fichier des retraités de la CRAM pour envoyer un courrier personnalisé ciblé sur l'âge et l'activité professionnelle exercée aux retraités domiciliés dans la région.

La sollicitation par lettre personnalisée a permis un taux de réponse 5 fois plus important, ciblant les activités potentiellement exposantes. Mais le temps de gestion des courriers et le timbrage ont un coût important.

Évaluation de l'exposition

L'évaluation des expositions professionnelles a reposé sur une évaluation de type expertise individuelle simplifiée par un hygiéniste industriel ou par des agents des CPAM spécialement formés, éventuellement confirmée par un ingénieur de prévention de la CRAM. Cette évaluation donne un taux de confirmation très important de 97,8 % en Aquitaine et de 82,8 % en Rhône-Alpes.

Une expertise plus complète a été menée dans un échantillon aléatoire de 1.581 sujets, qui n'a abouti qu'à un déclassement en exposition nulle ou faible de 84 cas soit 5,3 %, confirmant la justesse de la première évaluation.

Circuit de réalisation des examens

Le secteur de soins préférentiellement consulté est le secteur libéral.

En Aquitaine, il était prévu de tester un circuit de Centre spécialisé de référence amiante (CSRA), mais l'information tardive des assurés n'a pas permis d'en tester l'efficacité.

En Normandie, la possibilité de s'adresser aux CES était clairement indiquée et c'est aussi le secteur libéral qui a été choisi. On peut également penser que le nombre limité de CES n'aurait pas permis de répondre à tous dans des délais raisonnables.

En Rhône-Alpes, aucune indication n'a été donnée, hormis celle de s'adresser à un radiologue ayant signé une convention pour l'expérimentation : le choix s'est porté sur le centre le plus proche du domicile sans considération du secteur public ou privé.

C'est aussi la proximité qui explique le recours massif au généraliste, proche du domicile de son patient et proche de son patient.

Ce recours spontané au médecin traitant s'inscrit aussi dans l'évolution des comportements que la loi du 13 août 2004 sur le dossier médical et la coordination des soins espère impulser. Néanmoins, pour que l'implication du secteur libéral soit efficiente, il faudrait que soient améliorées les modalités de facturation des actes de suivi post-professionnel qui nécessitent aujourd'hui le retour à un document papier, sans utilisation de la carte vitale, et entraînent un règlement différé des honoraires, contraignant les médecins à tenir une comptabilité spécifique.

Par ailleurs, il a été constaté un nombre important de sous-déclarations de maladies professionnelles ou des déclarations pour des maladies non professionnelles : il conviendrait donc d'améliorer les suites médicosociales de ces examens par une information et une formation des médecins généralistes et des pneumologues.

7. Recommandations

Modalités de sollicitation des anciens exposés

La sollicitation des sujets par la mobilisation du corps médical a démontré son insuffisance en Aquitaine et ne semble donc pas à retenir.

La sollicitation médiatique, comme en Normandie, a un impact fort mais probablement éphémère.

La sollicitation active par courrier personnalisé, ciblée sur des métiers ou secteurs à risque d'exposition comme en Rhône-Alpes, ou non ciblée, comme en Aquitaine, a conduit à identifier des retraités exposés en nombre bien plus élevé que les demandes spontanées de suivi post-professionnel qui existaient avant l'expérimentation.

Il n'est cependant pas possible d'identifier la proportion de sujets théoriquement éligibles et qui ne sont pas identifiés lorsque le courrier est ciblé sur l'âge et les métiers ou secteurs considérés à risque d'exposition à l'amiante.

Actuellement, il apparaît souhaitable d'attendre les résultats d'autres expérimentations en cours pour formuler des recommandations en termes d'identification des personnes retraitées pouvant justifier de se voir proposer un bilan médical de suivi post-professionnel en raison d'une exposition antérieure à l'amiante.

Modalités d'organisation de la surveillance post-professionnelle

L'analyse des différents circuits de réalisation de l'évaluation rétrospective des expositions et de la réalisation des examens complémentaires permet de formuler plusieurs recommandations.

1) Évaluation rétrospective des expositions

Deux schémas d'évaluation ont pu être évalués : un schéma simplifié s'appuyant sur les agents spécialisés des services AT-MP des CPAM, avec la possibilité de recourir à l'aide de l'ingénieur de prévention, et un dispositif plus complexe nécessitant le recours à des hygiénistes industriels, qui a permis une évaluation plus fine du niveau d'exposition cumulée et révélé une proportion plus faible de sujets considérés comme fortement exposés.

La concordance de codage entre les différentes régions est excellente en ce qui concerne la discrimination entre anciens exposés, entrant dans le dispositif de surveillance post-professionnelle, et personnes faiblement ou non exposées.

► Au vu de ces constatations, il est proposé, en cas d'extension du dispositif, de continuer à confier aux agents spécialisés des services AT-MP des CPAM l'évaluation rétrospective et la cotation des expositions à l'amiante sous réserve :

- d'une mise à jour du guide d'aide à la cotation, afin de permettre le calcul d'un index cumulé semi-quantitatif sur la carrière de chaque retraité ;
- d'une formation spécifique des agents ;
- d'une collaboration du service prévention des CRAM pour un contrôle de qualité.

Des structures spécialisées pour la reconstitution des expositions comme les CCPP peuvent être sollicitées pour les dossiers difficiles ou pour les personnes ne relevant pas du régime général de la sécurité sociale.

2) Circuit de réalisation des examens médicaux

Les examens ont été réalisés majoritairement par le secteur libéral, ce qui répond aux préconisations des pouvoirs publics plaçant le médecin traitant comme pivot du système de soins.

Un second circuit, celui des CES, peut être aussi sollicité.

► Il est proposé de ne pas remettre en cause le libre choix du praticien qui s'accompagne d'un recours spontané au secteur libéral, mais il convient d'inciter les professionnels à recourir à un avis spécialisé en cas de doute.

Une étude complémentaire réalisée en Rhône-Alpes permet de suggérer une simplification des modalités de prise en charge de la surveillance post-professionnelle afin d'éviter une dérive de cette prise en charge vers le risque maladie et une meilleure connaissance de l'utilisation du suivi post-professionnel.

► Une cotation traçante des actes réalisés dans le cadre de cette surveillance permettant l'utilisation de la carte vitale paraît à même de garantir une meilleure connaissance du risque et une meilleure imputation comptable des dépenses.

2 Session 2. Populations et objectifs

Modérateurs : Dr Jean-Marc PAULY, Mme Marie-José VOISIN

2.1 Quelles sont les populations exposées ou ayant été exposées professionnellement à l'amiante et susceptibles d'être concernées par le suivi post-professionnel ? Comment les identifier ?

Dr Michel HÉRY

Chargé de mission auprès du directeur des applications - Institut national de recherche et de sécurité (INRS)

1. Introduction

Compte tenu de la très large utilisation de l'amiante au cours des précédentes décennies, les populations susceptibles d'y avoir été exposées sont nombreuses et appartiennent à des secteurs de l'industrie et de la construction (ou du tertiaire à cause d'expositions environnementales dues, par exemple, à des locaux floqués) très variés. Pour autant, la fréquence et les niveaux de ces expositions sont très différents et on comprend aisément que le suivi médical (y compris le suivi post-professionnel) de ces populations ne peut pas être indifférencié. La question de l'évaluation rétrospective des expositions des personnes à l'amiante se pose donc.

Si, depuis la crise de l'amiante et l'interdiction d'utilisation en France édictée au 1^{er} janvier 1997, les mesurages de l'exposition sont assez nombreux, ils ne portent plus que sur des opérations de traitement de l'amiante en place, des activités de maintenance ou de second œuvre du bâtiment. Les données concernant les expositions lors de la mise en œuvre de l'amiante survenues lors des décennies précédentes sont, elles, peu nombreuses proportionnellement à l'usage intensif qui en était fait : cependant, elles sont assez bien documentées quant à leur ordre de grandeur pour les activités où l'amiante était travaillé en continu. Elles le sont beaucoup moins pour les opérations discontinues telles que la maintenance ou les interventions sur des équipements ou des matériaux contenant de l'amiante.

L'évaluation rétrospective des expositions pose de réelles difficultés, notamment en raison du changement des méthodes de prélèvement et d'analyse utilisées. Dans les années 1950 et 1960, les méthodes sont variées et diffèrent d'un pays à l'autre (incluant en particulier des mesures en concentrations de particules qui ne différenciaient pas fibres et particules non fibreuses). Il faut en particulier attendre 1975 pour que les méthodes de comptage par microscopie optique à contraste de phase (largement dominantes en milieu de travail par rapport aux microscopies électroniques), introduites au début des années 1960, soient standardisées au niveau international (1). C'est pourquoi, sans négliger l'apport des bases de données spécialisées comme Evalutil (2) et Fibrex (3), la première approche du problème posé sera effectuée à travers les résultats de trois études épidémiologiques :

- la première, consacrée à l'exploitation des données enregistrées sur la période 1980-2000 dans le registre britannique du mésothéliome (4) ;
- les deux autres, consacrées à des études cas-témoins, l'une réalisée en France dans le cadre du PNSM (Programme national de surveillance du mésothéliome) (5), l'autre en Grande-Bretagne, à partir d'entretiens de patients décrivant leur carrière.

2. Les secteurs d'activité et les métiers les plus à risques – Les données sur le mésothéliome

Ces diverses études ont en commun de mettre en évidence les professions et/ou secteurs d'activité les plus à risques de mésothéliomes. Seuls les résultats chez les hommes seront présentés et discutés ici, puisque, si plus de 80 % des mésothéliomes chez l'homme sont liés à une exposition professionnelle, la proportion est nettement inférieure chez la femme

(5). Chacune de ces études fait appel à une classification des métiers différente (la classification des métiers en Grande-Bretagne ayant été modifiée en 1990). La comparaison ne peut donc pas être immédiate entre les secteurs d'activité et/ou les métiers de chacune de ces études ; dans ce document, afin de pallier les risques de traduction fautive, les termes techniques d'origine sont donnés en anglais en plus de leur version française. L'étude de ces systèmes de classification des activités montre également que les regroupements de métiers à l'intérieur d'une même catégorie ne sont pas identiques : on en verra notamment des exemples pour les différents métiers de tôliers, qui sont regroupés différemment selon les classifications. Il en est de même pour les métiers du bâtiment : des comparaisons directes entre les différentes catégories des trois classifications sont souvent hasardeuses. L'examen des catégories voisines permet de mieux comprendre la logique de chaque classification de métiers. Par ailleurs, des métiers désignés de la même façon de part et d'autre de la Manche ne correspondent pas forcément exactement à l'exécution de mêmes tâches : des différences culturelles existent.

S'agissant d'études cas-témoins et d'exploitation d'un registre des mésothéliomes, les rapports de cote (*odds ratio* – OR) et les rapports proportionnels de mortalité (*proportional mortality ratio* – PMR) ne sont évidemment pas comparables entre les études. Seuls les classements relatifs des différentes activités à l'intérieur de chacune des études peuvent servir d'éléments de comparaison. Cette comparaison des résultats des trois études a pour principal objectif de mettre en évidence les principaux métiers identifiés dans chacune d'entre elles.

L'exploitation des données enregistrées sur la période 1980-2000 dans le registre britannique du mésothéliome (4)

Elle a été effectuée à partir des 12 821 cas enregistrés dans ce registre tout au long de la période, à l'exception de l'année 1981, pour laquelle un problème d'enregistrement des données a été constaté. Les 20 métiers dont le rapport proportionnel de mortalité est le plus élevé sont les suivants :

Southampton occupation code	Description des métiers	Nombre de morts	Nombre de morts attendus	PMR	Intervalle de confiance 95 %	
					Bas	Haut
146	<i>Metal plate workers</i> – Charpentiers métalliers	265	52,7	502,5	444	565
153	<i>Vehicle body builders</i> – Carrossiers (fabrication de tous les types de véhicules)	83	15,8	525,6	419	652
144	<i>Plumbers and gas fitters</i> – Plombiers et tuyauteurs	619	149,9	413,0	381	446
104	<i>Carpenters</i> – Charpentiers	887	228,9	387,5	362	413
137	<i>Electricians</i> – Électriciens	496	177,8	279,0	255	304
145	<i>Sheet metal workers</i> – Tôliers	144	61,3	234,8	198	275
138	<i>Electrical plant operators</i> – Opérateurs en centrales électriques	54	20,6	262,6	197	343
132	<i>Production fitters</i> – Monteurs (construction mécanique)	850	405,9	209,4	196	224
174	<i>Construction workers nec</i> – Travailleurs de la construction nca	486	228,1	213,1	195	232
143	<i>Electrical engineers (so described)</i> – Ingénieurs et techniciens en électricité	140	64,9	215,7	181	253
194	<i>Boiler operators</i> – Chauffeurs de machines à vapeur et de chaudières (production d'énergie et assimilés)	83	37,9	219,2	175	272
136	<i>Electrical and electronic production fitters</i> – Monteurs (construction électrique et électronique)	27	10,4	259,9	171	378
39	<i>Managers in construction</i> – Maîtrise et encadrement des métiers du bâtiment	123	61,4	200,2	166	237
27	<i>Chemical engineers and scientists</i> – Ingénieurs et techniciens dans le domaine de la chimie	52	23,5	221,2	165	290
149	<i>Welders</i> – Soudeurs	204	108,3	188,4	163	215
169	<i>Builders, etc.</i> – Maçons et assimilés	338	194,5	173,8	156	193
30	<i>Professional engineers</i> – Ingénieurs et techniciens nca	276	159,5	173,0	153	194
160	<i>Painters and decorators nec</i> – Peintres et décorateurs nca	361	224,2	161,0	145	178
111 (O)	<i>Managers nec</i> – Encadrement et maîtrise nca	212	137,8	153,9	134	175
148	<i>Scaffolders</i> – Échafaudeurs	36	19,2	188,0	132	260

nec : not elsewhere classified – nca : non classés ailleurs

S'agissant de l'exploitation d'un registre de cancers, seul le dernier emploi a été pris en compte. Rien n'indique qu'il ait été le seul, ni celui de plus longue durée. L'exposition à l'amiante peut être intervenue dans un métier précédent, ce paramètre étant particulièrement important pour une maladie à long temps de latence comme l'amiante.

La présence des charpentiers métalliers au premier rang est due au fait que ce métier s'exerçait en particulier dans les chantiers navals dans lesquels les expositions à l'amiante ont été massives. Avec les métiers de carrossiers (en particulier pour la fabrication du matériel ferroviaire) et de tôliers chaudronniers, on voit bien à travers cette étude le fort niveau d'exposition de certaines branches de la métallurgie. Les soudeurs et les personnels de la construction mécanique peuvent également être associés à ce secteur d'activité.

Le caractère peu discriminant de la classification utilisée fait que des catégories comme « plombiers et tuyauteurs » regroupent à la fois des personnels de l'industrie et d'autres de la construction. Indépendamment de ce manque de précision, les métiers du bâtiment et des travaux publics sont également très représentés parmi les secteurs ayant un rapport proportionnel de mortalité supérieur à 100. Sans prétendre à l'exhaustivité, on peut également citer, en plus des catégories figurant dans le tableau I (travailleurs de la construction, maçons, maîtrise et encadrement du bâtiment, peintres et décorateurs), d'autres emplois : les plâtriers (PMR = 152,5 ; IC 118-194), les couvreurs et vitriers (PMR = 148,6 ; IC 112-193), les poseurs de briques (PMR = 112,8 ; non significatif).

Le cas des charpentiers, dont le PMR figure parmi les plus élevés, est particulier au moins à double titre :

- alors que, dans la conception qu'on se fait de ce métier en France, il semble surtout associé à des expositions professionnelles au bois, Peto *et al.* (6) décrivent les charpentiers comme fréquemment et fortement exposés à des matériaux d'isolation, notamment de flochage, puisque ce sont les ouvriers ayant exercé ce métier qui ont installé l'essentiel des dispositifs de protection contre l'incendie (7) ; c'est probablement là une des différences culturelles évoquées précédemment, ce genre d'exposition étant plutôt associé en France à un métier spécifique (peut-être aussi regroupé dans la classification britannique avec celui de charpentier), même si, comme on le verra plus loin, les charpentiers figurent aussi parmi les métiers les plus exposés dans l'étude française du PNSM, mais à un niveau bien inférieur ;
- l'utilisation, spécifique à la Grande-Bretagne, et constituant une exception parmi les pays occidentaux, de grandes quantités d'amosite, dont la capacité à induire des mésothéliomes est connue.

Globalement, les métiers du bâtiment représentent entre 2 483 et 3 634 des 12 821 cas du registre selon qu'on considère, hypothèse basse, les métiers purement de la construction (référéncés comme charpentiers, travailleurs de la construction, plâtriers, couvreurs, etc.) ou qu'on y inclut, hypothèse haute, des catégories mixtes bâtiment/industrie (comme plombiers et tuyauteurs, électriciens...). La deuxième hypothèse semble la plus proche de la réalité, les tuyauteurs, d'une part, étant *a priori* moins nombreux que les plombiers, et les électriciens exerçant leur activité dans l'industrie étant, d'autre part, minoritaires par rapport à ceux du secteur de la construction (même s'il n'est pas déraisonnable d'imaginer que les premiers peuvent être plus exposés que les seconds et contribuer davantage en proportion aux 496 cas recensés pour ce métier). On aboutit alors à un pourcentage compris entre 19 et 28 %, alors que les contributions d'activités comme les chantiers navals et la fabrication de matériel ferroviaire sont, compte tenu de la période de recueil des données et du temps de latence élevé d'apparition du mésothéliome, très fortes.

Les métiers de transformation de l'amiante ne sont pas identifiés en tant que tels. Un métier comme celui de docker n'est pas non plus identifié : il est regroupé dans une catégorie unique avec les manutentionnaires. Cependant, le PMR correspondant est élevé : 150,7 avec un intervalle de confiance compris entre 128 et 176.

Le volet « Expositions – Étiologie » du Programme national de surveillance du mésothéliome (5) : l'étude cas-témoins correspondante

Le recueil des données a concerné les 375 cas de mésothéliomes identifiés dans les 19 départements participant au PNSM au cours de la période 1998-2002 pour lesquels l'enquête étiologique a pu être effectuée auprès du sujet masculin lui-même. Les 628 témoins (2 par cas) étaient appariés par tirage au sort en fonction du département de domicile, de l'âge et du sexe.

Les 10 secteurs d'activité et les 10 professions (classifications CITP68 et Citi Rev.2) qui présentent les excès de mésothéliomes les plus élevés sont les suivants :

Tableau 2. Risque de mésothéliome par secteur d'activité et par profession chez les hommes

	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR	Intervalle de confiance 95 %	
				Bas	Haut
Secteurs d'activité					
Construction et réparation navale	65	17	10,2	5,6	18,8
Transformation de l'amiante	22	5	7,7	2,8	21,0
Fabrication d'éléments de construction	54	27	3,9	2,3	6,5
BTP : installation	46	29	3,0	1,8	5,0
Fabrication de machines (non électriques)	18	11	2,6	1,2	5,7
Construction ferroviaire	18	14	2,5	1,2	5,4
BTP : construction	85	71	2,1	1,5	3,1
Électricité	12	12	2,1	0,9	5,0
Industrie chimique de base	11	10	2,1	0,8	5,2
Sidérurgie	20	22	1,7	0,9	3,4
Professions					
Plombier, tuyauteur	39	11	6,6	3,2	13,7
Tôlier, chaudronnier	56	25	5,3	3,1	9,0
Soudeur, oxycoupeur	19	9	4,8	2,0	12,0
Monteur de charpentes et de structures	16	6	4,8	1,8	12,5
Travailleur de la construction nca	17	7	3,6	1,5	9,0
Manœuvre nca	38	23	3,0	1,7	5,4
Ajusteur-monteur, installateur	37	24	2,5	1,4	4,2
Électricien d'installation	17	13	2,3	1,1	4,9
Ajusteur-monteur nca	45	33	2,2	1,4	3,6
Charpentier, menuisier	26	24	2,0	1,1	3,6

nca : non classés ailleurs

Une analyse des mêmes données en fonction de la nomenclature Nace conduit dans l'ensemble aux mêmes résultats, les deux classifications n'étant pas très différentes, mais elle permet aussi de mettre en évidence quelques professions plus spécifiques. Ainsi, les ouvriers non qualifiés travaillant au formage du métal (tôliers, chaudronniers, etc.), ceux des travaux publics et du travail du béton, ceux du gros œuvre du bâtiment, ceux travaillant par enlèvement du béton, ceux du travail du bois et ceux de la métallurgie, du verre et de la céramique figurent parmi les 13 professions aux rapports de cote les plus élevés, alors que les ouvriers qualifiés (à l'exception de ceux de la dernière catégorie) des mêmes secteurs d'activité n'y sont pas. Si des professions très qualifiées (soudeurs, tôliers, etc.) sont parmi les plus exposées, il apparaît donc que les ouvriers non qualifiés le sont souvent plus que leurs collègues ayant une qualification professionnelle plus élevée. C'est aussi le cas des manœuvres en général, sans secteur industriel précis spécifié.

Il est à noter que dans l'exploitation du régime britannique des mésothéliomes présentée précédemment, les travailleurs des fours verriers et céramiques (*Glass and ceramic furnace workers*) figuraient au contraire parmi les 20 catégories au PMR les plus faibles. Aucune explication n'a été trouvée à cette différence très importante, si ce n'est probablement que les deux catégories dans les deux classifications, malgré des dénominations voisines, ne recouvrent pas les mêmes catégories de travailleurs, à moins que le rapport de cote supérieur à 1 dans l'étude française ne s'explique que par la présence des travailleurs de la métallurgie dans la catégorie.

À la différence de la classification anglaise évoquée précédemment et du CITP68, le code Nace distingue deux catégories : « tuyauteur industriel qualifié » et « plombier et chauffagiste qualifié ». Ces deux catégories figurent respectivement aux premier et troisième rangs du classement des catégories professionnelles en fonction de leurs rapports de cote.

Toujours chez les hommes, le risque de survenue d'un mésothéliome décroît quand l'âge au moment de la première exposition augmente. Il croît avec la probabilité d'exposition la plus élevée rencontrée au cours de la carrière, le nombre d'années depuis la première exposition (temps de latence), la durée cumulée d'exposition et la dose cumulée d'exposition.

L'étude cas-témoins sur le mésothéliome en Grande-Bretagne (6)

Elle porte, pour les sujets masculins, sur 512 cas et 1 112 témoins, nés après 1925. Une reconstitution de la carrière a été effectuée auprès des malades eux-mêmes entre 2001 et 2006. En fonction de l'étude du registre du mésothéliome citée précédemment (4), les auteurs ont procédé à un regroupement des cas en 6 catégories principales en fonction des différents métiers (chaque cas et chaque témoin se voyant affecté à une catégorie en fonction de son activité professionnelle principale) :

- les activités industrielles à haut risque de mésothéliome (charpentiers métalliers, matériel ferroviaire, transformation de l'amiante, etc.) ;
- les charpentiers ;
- les plombiers, électriciens, peintres et décorateurs ;
- les autres travailleurs de la construction ;
- les activités industrielles à risque moyen de mésothéliome (monteurs, chimistes, soudeurs, etc.) ;
- les activités industrielles à faible risque d'exposition.

Ce classement et l'étude détaillée des carrières permettent d'affiner l'analyse. Les rapports de cote demeurent élevés et pratiquement inchangés pour les travailleurs des activités industrielles à risque moyen, quand on exclut de cette catégorie tous ceux qui, au cours de leur carrière, ont aussi, de façon temporaire, exercé une activité industrielle considérée comme à haut risque ou dans le bâtiment (les premières catégories). En revanche, pour les travailleurs des activités industrielles à faible risque, la même opération (en retranchant également les travailleurs ayant été exposés dans des activités industrielles à risque moyen, soit les 5 premières catégories) aboutit à un rapport de cote nettement diminué et qui n'est plus statistiquement significatif.

La reconstitution détaillée des carrières permet de mettre en évidence le fait que, pour les sujets classés dans les catégories « activités industrielles à haut risque » et « activités industrielles à risque moyen », le fait de n'avoir pas été exposé avant l'âge de 30 ans se traduit par une non-augmentation du risque de mésothéliome. En revanche, le fait d'avoir été exposé au moins pendant 10 ans avant l'âge de 30 ans et de l'être pendant au moins la même durée après l'âge de 30 ans correspond à un doublement du risque par rapport aux sujets n'ayant pas été exposés lors de la deuxième période. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence en raison de la durée limitée d'inclusion dans l'étude.

Chez les sujets nés entre 1925 et 1939 et exposés après l'âge de 35 ans, le risque d'augmentation du mésothéliome est presque significatif, alors qu'il ne l'est pas chez ceux nés après 1940. Il convient de noter que, compte tenu de la période, la seconde population a très certainement été exposée à des niveaux très inférieurs à ceux de la première et qu'à la période d'inclusion dans l'étude (2001-2005) un maximum de 30 ans s'était écoulé depuis la première exposition.

Globalement, 46 % des cas de mésothéliomes sont rencontrés chez des travailleurs de la construction, avec une large représentation des charpentiers (21 %) due à la particularité britannique de large emploi, par ce corps de métier, de l'amosite jusqu'à des dates relativement récentes, contre 39 % des cas dans les autres activités (principalement industrielles), très majoritairement issus (31 %) des catégories considérées comme à risque

élevé (voir l'étude du registre du mésothéliome réalisée par le HSE (4)). Il convient de noter que les travailleurs des différentes industries de transformation de l'amiante contribuent pour moins de 1 % au nombre total de cas. Il n'est pas exclu que des activités répondant à cette définition aient été, pour des raisons historiques et/ou économiques, regroupées avec d'autres items de la nomenclature.

3. Élargissement de la problématique au-delà du mésothéliome

Quelles que soient les limites bien connues du système de réparation des maladies professionnelles en France (en particulier en termes de sous-déclaration), les tableaux 30 et 30 bis permettent d'avoir une vision différente de celle acquise à travers le prisme du mésothéliome puisqu'ils concernent également l'asbestose, les lésions pleurales bénignes et le cancer broncho-pulmonaire. L'étude des statistiques de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS) permet d'avoir une autre vision des secteurs industriels et des métiers concernés par l'exposition à l'amiante. Dans le tableau III figurent tous les métiers pour lesquels plus de 100 cas de maladies professionnelles ont été reconnus en 2007 avec les chiffres correspondants lors des années précédentes (sauf l'année 2005, chiffres non communiqués). Ces chiffres sont bruts, non pondérés des effectifs totaux, mais ils permettent de mettre en évidence les métiers les plus concernés par les reconnaissances en maladies professionnelles.

Tableau 3. Principaux métiers ayant fait l'objet de reconnaissances de maladies professionnelles « amiante » en France de 2003 à 2007¹

Professions	Nombre de maladies professionnelles reconnues			
	2007	2006	2004	2003
Tôliers chaudronniers	509	563	489	504
Plombiers et tuyauteurs	485	539	397	358
Soudeurs et oxycoupeurs	415	471	424	359
Maçons	304	286	233	167
Électriciens du bâtiment et assimilés	287	320	282	236
Manutentionnaires	260	248	208	198
Mécaniciens et ajusteurs de véhicules	254	286	217	210
Monteurs en isolation thermique et acoustique	252	261	178	191
Outils et assimilés	170	185	121	158
Charpentiers en bois et menuisiers du bâtiment	163	168	167	144
Mouleurs et noyauteurs de fonderie	157	180	142	124
Peintres en bâtiment et poseurs de papiers peints	150	134	133	99
Mécaniciens et ajusteurs d'appareils électriques	147	151	114	112
Mécaniciens et ajusteurs de machines agricoles	135	166	139	162
Conducteurs de grues et d'engins de levage divers	103	165	109	76
Conducteurs de machines, fabrique de ciment et autres minéraux	102	117	90	84
Régleurs et régleurs-conducteurs de machines-outils	101	109	125	86

Ces résultats ne diffèrent pas beaucoup de ceux qui ont été présentés précédemment. On note une forte représentation des métiers du travail des métaux et de ceux du bâtiment. La présence des mécaniciens (et ajusteurs) de véhicules est plus inhabituelle puisque les enquêtes sur le mésothéliome les font apparaître comme des populations relativement moins touchées que les précédentes.

4. Les évaluations de niveaux d'exposition disponibles

Le dispositif Spirale (8) (Surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés) est destiné à faciliter la mise en œuvre du suivi post-professionnel chez les inactifs affiliés au régime général de protection sociale. Afin de documenter la pertinence de l'inclusion des anciens travailleurs exposés dans ce dispositif encore expérimental, les expositions professionnelles à l'amiante (mais aussi aux poussières de bois) sont reconstituées à l'occasion d'une visite dans un centre d'exams de santé. Le suivi post-professionnel est

¹ Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, communication personnelle.

alors proposé aux personnes dont l'exposition est jugée intermédiaire ou forte. Les métiers (avec entre parenthèses le pourcentage, à l'intérieur de chaque métier, de ceux avec une exposition forte ou intermédiaire) les plus souvent rencontrés sont par ordre décroissant : soudeur (72,8), maçon (59,8), mécaniciens véhicules motorisés (80,1), mécanicien entretien industrie (79,4), électricien bâtiment et industriel (72,3), chaudronnier (67,4), plombier (83,2), chauffagiste (82,6), tuyauteur (84,5), poseur de faux plafonds (74,6), couvreur (80,0), installateur de matériaux d'isolation et d'insonorisation (74,0), plâtrier (62,7), calorifugeur (83,9), maçon fumiste (51,6).

Les métiers décrits ici sont dans l'ensemble ceux qui ressortaient des études épidémiologiques citées précédemment, à l'exception des charpentiers, dont on a vu la spécificité britannique des conditions d'exposition. Les métiers du bâtiment sont aussi fortement représentés en nombre et en niveau d'exposition (électriciens, plombiers, chauffagistes, poseurs de faux plafonds, couvreurs, plâtriers, etc.) mais plutôt au niveau du second œuvre : si les maçons sont nombreux, leur niveau d'exposition est dans l'ensemble jugé plus faible. L'exception est celle des mécaniciens de véhicules motorisés, qui ne ressortent dans aucune des études épidémiologiques citées ici et dont le niveau d'exposition est pourtant jugé parmi les plus élevés dans l'étude Spirale.

Une étude analogue est actuellement en cours (phase pilote) chez les artisans : Espri (9) (Épidémiologie et surveillance des professions indépendantes). Pour cette étude également, un classement en fonction du niveau des expositions professionnelles reconstitué par des hygiénistes industriels a été réalisé. Ce sont très majoritairement les métiers du bâtiment et ceux de la réparation automobile qui sont concernés. Dans la très grande majorité des cas, les expositions sont considérées comme intermédiaires (par rapport à faible et à fort) sans grande différence entre les différents corps de métiers, en contradiction comme dans l'étude précédente avec les résultats des études épidémiologiques citées précédemment. De façon assez classique, dans la première phase d'autoquestionnaire, les personnes enquêtées montrent une forte tendance à minimiser l'exposition par rapport à l'expertise réalisée dans un second temps, non seulement en termes de fréquence, mais aussi en termes de niveaux. Les bases de données Evalutil (2) et Fibrex (3) fournissent des données historiques décrivant des situations d'expositions professionnelles. Pour la première, elles sont issues de la littérature ou de mesurages effectués par des laboratoires ; pour la seconde, de prélèvements effectués par les laboratoires des caisses régionales d'assurance maladie et de l'INRS (sur une période plus récente : 1987-2009). Une matrice emploi-exposition, tenant compte des périodes, a également été construite pour Evalutil : elle fournit, pour chaque emploi, la probabilité d'exposition, son intensité et sa fréquence. C'est un outil très précieux pour la reconstitution d'exposition dans des études comme Spirale ou Espri. De même, Fibrex, alimenté en continu, devrait permettre de suivre les évolutions des expositions dans le temps (davantage pour les fibres minérales artificielles que pour l'amiante, pour lequel les expositions potentielles n'interviennent plus que dans le second œuvre du bâtiment, dans des opérations de démolition ou de maintenance).

La cohorte ARDCO (*Asbestos-related diseases cohort*), mise en place afin d'assurer un suivi prospectif du suivi post-professionnel amiante fournit également des données intéressantes en matière d'évaluation des expositions. C'est ainsi que de façon presque systématique les métiers du bâtiment sont majoritairement considérés comme moyennement, voire faiblement, exposés (sauf des métiers spécifiques comme les calorifugeurs à la main), alors qu'ils sont largement représentés dans les populations de malades, quelles que soient les études considérées ².

5. Quelles structures pour valider les expositions professionnelles ?

Les développements précédents montrent qu'il n'existe pas de bijection infaillible entre métier et exposition à l'amiante. Certes, les activités de charpente métallique, par exemple, tout particulièrement dans les chantiers navals, sont synonymes de fortes expositions et d'incidence élevée de maladies, mais pour d'autres métiers, notamment ceux du second

² ARDCO, résultats non publiés, communication des responsables du projet, 2009.

œuvre du bâtiment, le consensus est moins évident. En effet, alors que ces activités apparaissent dans toutes les études référencées ici comme largement contributives aux populations de malades, la large gamme des tâches effectuées, le « nomadisme » du travail (chantiers), la structure des entreprises concernées (souvent peu exemplaires pour les époques concernées en matière de santé et de sécurité au travail) font que les estimations des experts sont souvent moins précises que dans le cas des activités de la métallurgie ou de la transformation de l'amiante. Au-delà de la notion de métier, c'est bien souvent la notion d'activité, celle de « travail réel » qui est déterminante dans une évaluation aussi exacte que possible de l'exposition.

Il paraît donc utile de mettre en place des structures spécialisées chargées, à partir de reconstitutions de carrière les plus précises possibles, de différents outils (notamment les matrices emplois-expositions citées précédemment) et de la contribution d'experts en conditions de travail, de se prononcer sur l'inclusion ou non des sujets dans un dispositif de suivi post-professionnel. Compte tenu de l'existant, ces structures spécialisées pourraient par exemple être bâties autour des centres de consultations de pathologies professionnelles (CCPP) ; charge à elles de bâtir un référentiel commun national pouvant par exemple s'inspirer des conclusions de ce travail, mais en imposant une très large part à une prise en compte documentée des différentes étapes de la carrière du sujet et des tâches réalisées. À ce titre, on rappellera les résultats de l'étude épidémiologique du PNSM, qui montre que les malades ont souvent occupé des emplois non qualifiés dans des secteurs d'activité que les experts ne considèrent pas comme les plus exposants à l'amiante. La construction de ce dispositif autour des CCPP présenterait également l'avantage de « nourrir » la réflexion du réseau national à mettre en place à partir des cas détectés dans ces structures.

6. Conclusions

En s'inspirant notamment des classements effectués dans les différentes études épidémiologiques citées ici, on peut proposer la classification suivante en trois groupes principaux (les métiers du groupe 1 étant globalement plus exposés que ceux du groupe 2, eux-mêmes à un niveau supérieur à ceux du groupe 3) :

1. Métiers industriels à hauts risques :

- charpentiers métalliers (en particulier dans les chantiers navals), autres travailleurs des chantiers navals et tôliers chaudronniers ;
- métiers de la fabrication de matériel de transport (notamment de matériel ferroviaire) ;
- métiers de la transformation de l'amiante (cardage, filage, fabrication d'éléments de construction, etc.), calorifugeurs, opérateurs de machines à vapeur et de chaudières (production d'énergie et assimilés) ;
- dockers.

2. Travailleurs de la construction :

- plombiers (et tuyauteurs) ;
- électriciens ;
- peintres et décorateurs ;
- charpentiers et menuisiers ;
- autres travailleurs de la construction, en particulier les ouvriers non qualifiés du gros œuvre, de la démolition...

3. Métiers industriels à risques moyens

- métiers de la production en métallurgie ;
- métiers du montage et de la maintenance mécanique, mécaniciens, monteurs et ajusteurs d'équipements électriques et électroniques ;
- soudeurs.

L'inclusion des mécaniciens automobiles dans cette dernière catégorie n'est pas tranchée : les études britanniques comme le Programme national de surveillance du mésothéliome les classent plutôt dans des catégories moins à risques, alors qu'ils fournissent d'assez gros

contingents à la reconnaissance des maladies professionnelles en France, y compris pour le mésothéliome et les plaques pleurales, c'est-à-dire des maladies spécifiques de l'amiante. Les définitions ne doivent pas être prises au sens strict : ainsi, un travailleur non qualifié d'une centrale thermique ou de l'industrie chimique qui aura été amené à effectuer des tâches régulières de manipulations de calorifuges devra être considéré comme un calorifugeur, le PNSM, notamment, montrant la forte sinistralité des métiers peu qualifiés auxquels une attention toute particulière doit être portée.

Références bibliographiques

1. Billon-Galland M.A., Kauffer E., « Métrologie des fibres d'amiante dans l'atmosphère : description et limites des techniques de mesurage utilisées », Revue des maladies respiratoires, 1999, 16, 1212-1218.
2. Base de données Evalutil : <http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003>
3. Base de données Fibrex : <http://www.inrs.fr> (Sélectionner « Les bases de données / Toutes les bases / Fibrex »).
4. «Health and safety executive, Mesothelioma occupation statistics : male and female deaths aged 16-74 in Great Britain – 1980-2000 (excluding 1981) », Sudbury, HSE publications, 2009.
5. Institut de veille sanitaire, « Le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) – Présentation générale et bilan des premières années de fonctionnement (1998-2004) », Paris, La documentation française, 2006.
6. Peto J., Rake C., Gilham C., Hatch J., «Occupational, domestic and environmental risk in Britain – A case control study», Norwich, HSE books, 2009.
7. «Her majesty's stationery office, The building regulations », SI, n° 1373, Londres, HMSO, 1965.
8. Spirale, Surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés. 2009. http://www.spirale.rppc.fr/images/pdf/Rapport_intermediaire_Spirale_vague2007_VF.pdf ,
10. Régime social des indépendants et Institut de veille sanitaire, « Programme de surveillance post-professionnelle des artisans ayant été exposés à l'amiante (Espri) », INVS, Saint-Maurice, 2007.

2.2 Quels sont les objectifs du suivi post-professionnel, les bénéfices attendus et les risques possibles ?

2.2.1 Quels sont les objectifs médicaux en termes de morbidité, mortalité et qualité de vie

Pr Jean-Charles DALPHIN

Service de Pneumologie, hôpital Jean-Minjoz, CHU de Besançon
UMR CNRS 6249 Chrono-Environnement, Université de Franche-Comté

1. Introduction – cadre de la présentation

Le suivi post-professionnel après exposition à l'amiante (SPPA) est susceptible d'apporter aux sujets concernés des bénéfices :

- individuels, à la fois médicaux, par le dépistage des maladies liées à l'amiante, et sociaux, par la prise en charge au titre des maladies professionnelles et/ou la réparation par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA) ;
- collectifs, par la mise en place d'une surveillance épidémiologique (suivi de cohortes) à même d'évaluer l'impact du SPPA en termes de bénéfices de santé et d'indemnisation.

La présente contribution est limitée aux objectifs médicaux individuels et revient à évaluer *a priori* l'impact médical du SPPA et à argumenter la pertinence ou non d'une stratégie de dépistage des sujets ayant été exposés.

Dans ce cadre, plus précisément, les deux questions auxquelles ce rapport se propose de répondre sont :

- la pertinence ou non d'un programme de dépistage des sujets ayant été exposés à l'amiante selon les critères OMS, en se référant essentiellement aux critères de santé publique, médicaux et techniques, compte tenu qu'il y a très peu de publications dans la littérature qui permettent d'évaluer *a priori* les aspects médico-économiques ;
- dans l'hypothèse où le SPPA est justifié pour des raisons non strictement médicales (sociales, sociétales...), quel est le bénéfice individuel attendu, notamment en termes de mortalité et de morbidité ?

En fonction de ces objectifs principaux de travail, la suite de ce rapport sera organisée selon l'architecture suivante :

- méthode de travail et stratégie de recherche bibliographique ;
- pertinence ou non d'un programme de dépistage selon les critères de l'OMS ;
- bénéfice médical éventuel du SPPA ;
- risques pour la santé du SPPA ;
- aspects médico-économiques ;
- synthèse générale.

2. Méthode de travail et stratégie de recherche bibliographique

2.1. Méthode de travail

Les recherches de documents sources et bibliographiques ont été faites pour l'essentiel avant la réception des questions de la Commission d'audition, afin de livrer en temps voulu à la HAS le texte de synthèse. Mais, dans la mesure du possible, le texte long tiendra compte des questions et sous-questions posées.

2.2. Recherches bibliographiques

Elles concernent des documents publiés après la Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à

l'amiante, qui a eu lieu en 1999 à Paris (1). Mais certains documents bibliographiques antérieurs à cette conférence ont été cités.

Cette recherche a été fondée sur l'interrogation de bases de données bibliographiques, des sites Internet des sociétés savantes concernées, des agences d'évaluation, des agences sanitaires et autres organismes officiels, auxquelles se sont ajoutées quelques références proposées par les membres de la Commission d'audition.

Seule la base de données bibliographiques Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) a été consultée. Les termes de recherche sont des termes issus du thésaurus Medline ou des termes du titre ou du résumé déterminés par le sujet traité. Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET », « OU », « SAUF ».

3. Pertinence d'un programme de dépistage des sujets ayant été exposés à l'amiante selon les critères de l'OMS

3.1. Critères de l'OMS

En termes de santé publique, le choix de réaliser un dépistage se fait sur la base de nombreux paramètres que l'OMS a synthétisés en 10 critères. Ces critères se réfèrent à la maladie que l'on souhaite dépister, aux tests de dépistage utilisés, à l'efficacité et à l'acceptabilité du traitement, aux possibilités de mise en œuvre du dépistage et de la prise en charge des personnes dépistées et enfin au coût.

Ces critères sont synthétisés dans le cadre ci-dessous.

Critères auxquels doivent répondre les dépistages, selon l'Organisation mondiale de la santé (1970) (2,3)

1. La maladie dont on cherche les cas doit constituer une menace grave pour la santé publique.
2. Un traitement d'efficacité démontrée doit pouvoir être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
3. Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement doivent être disponibles.
4. La maladie doit être décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
5. Une épreuve (ou un examen de dépistage) efficace doit être disponible.
6. L'épreuve utilisée doit être acceptable pour la population.
7. L'histoire naturelle de la maladie doit être connue, notamment de la phase de latence à la phase symptomatique.
8. Le choix des sujets qui recevront un traitement doit se faire selon les critères préétablis.
9. Le coût de la recherche des cas (y compris de diagnostic et de traitement des sujets jugés malades) ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
10. Une continuité dans la recherche de cas doit être assurée, le dépistage ne doit pas être considéré comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

3.2. Application à la pathologie liée à l'exposition à l'amiante

Les critères de l'OMS s'appliquent à une maladie. Dans le cas présent, il s'agit de plusieurs maladies : les cancers (mésothéliome pleural malin primitif et cancer bronchique primitif (CBP)), la fibrose pulmonaire induite par l'amiante (asbestose) et les atteintes pleurales (plaques pleurales, fibrose de la plèvre viscérale et pleurésie bénigne).

3.2.1. Cancers thoraciques

Le CBP répond aux 2 premiers critères de l'OMS (« ... menace grave pour la santé publique » et « ... traitement d'efficacité démontrée... »). Le mésothéliome répond au premier critère, compte tenu de sa gravité (survie moyenne et médiane de survie inférieures à 1 an) et de sa fréquence, même s'il ne fait pas partie des cancers les plus fréquents. En France, les incidences annuelles sont estimées entre 18 et 23/million chez l'homme et entre 4 et 5,4/million chez la femme (4). Des données récentes prédisent un pic d'incidence plus précoce et peut-être moins élevé que prévu dans plusieurs pays dont la France (4) : les

données des registres de cancers du réseau FRANCIM montrent une légère régression de l'incidence du mésothéliome chez l'homme entre 2000 et 2005 mais, dans cette même période, la poursuite d'une constante progression chez la femme. Cette progression chez la femme pourrait être due à un sous-diagnostic au cours des 2 décennies précédant les années 2000. Le SPPA est susceptible de limiter encore ce sous-diagnostic et laisse envisager par conséquent une poursuite de la progression de l'incidence chez la femme dans les années à venir. Ces éléments préfigurent une stabilité de l'incidence au cours des 5 ou 10 prochaines années concernées par le programme de surveillance. Ainsi, le mésothéliome, même si son incidence et sa mortalité sont inférieures à celles des cancers pour lesquels un dépistage de masse est actuellement réalisé ou en phase d'évaluation (2,5), constitue, au même titre que le CBP, « une menace grave pour la santé publique » et répond au critère 1 de l'OMS.

Un traitement d'efficacité démontrée (critère 2) peut être administré aux sujets atteints de CBP diagnostiqué par une procédure de dépistage, c'est-à-dire à un stade précoce (1,6). En revanche, ce critère 2 n'est pas applicable au mésothéliome. Cette assertion est basée sur de nombreuses études, dont plusieurs essais thérapeutiques comparatifs ou randomisés colligés dans 2 revues récentes (7,8). L'utilisation à un stade précoce d'une chimiothérapie par l'association de sels de platine et d'anti-folates et le développement de « nouvelles » thérapeutiques est susceptible dans un avenir proche de répondre à ce critère 2 d'efficacité démontrée. Le traitement du mésothéliome sera abordé plus longuement dans le chapitre suivant.

Cependant, ces deux cancers ne répondent pas à l'ensemble des autres critères OMS. Notamment, les critères 9 et 5. Il n'y a pas en effet dans la littérature d'analyse médico-économique ou coût/efficacité qui permette de façon reproductible de considérer que le coût de la recherche des cas (y compris le coût de diagnostic et de traitement des sujets dépistés) ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux. Cet aspect sera repris dans un chapitre spécifique qui y est consacré. Mais, surtout, il n'y a pas à l'heure actuelle d'examen ou de stratégie de dépistage disponible dont l'efficacité ait été démontrée. Pour le CBP, dans l'attente des résultats définitifs des deux grands essais randomisés internationaux (US-NLST et NELSON) visant à évaluer l'intérêt en termes de mortalité spécifique de la tomodensitométrie thoracique (TDM) faible dose par rapport à la radiographie standard (US-NLST) et une prise en charge « usuelle » (NELSON), l'intérêt d'un programme de dépistage dans une population à risque n'est pour l'instant pas démontré (6,9,10,11). Il n'y a pas, à notre connaissance, d'essai randomisé dévolu à l'évaluation d'une procédure de dépistage du mésothéliome. Les récentes recommandations françaises (12) et européennes (13) sur la prise en charge du mésothéliome indiquent qu'en l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas d'indication d'un dépistage du mésothéliome ; mais elles recommandent d'évaluer l'utilité de l'imagerie et/ou de marqueurs biologiques dans des populations à forte exposition à l'intérieur de programmes de surveillance systématique.

3.2.2. Pathologies bénignes

L'asbestose et les atteintes pleurales bénignes liées à l'amiante, considérées individuellement ou associées, ne répondent pas aux critères de dépistage de masse de l'OMS. Notamment, elles ne constituent pas une menace grave pour la santé publique, et il n'y a pas de traitement d'efficacité démontrée qui pourrait être administré aux sujets dépistés. Ces recommandations ont été émises par la Conférence de consensus de 1999 (1). Depuis cette date, il n'y a pas eu de donnée scientifique qui justifie de les remettre en cause. Cependant, si dans l'avenir un programme de dépistage de masse des cancers thoraciques chez les sujets exposés à l'amiante devait être mis en place, le diagnostic précoce de ces atteintes bénignes devrait être considéré, à la fois comme un marqueur d'exposition et, dans certaines situations, comme un bénéfice médical individuel. Ces considérations seront développées dans les chapitres suivants.

3.3. Synthèse

En l'état actuel de nos connaissances, compte tenu en particulier de l'absence de traitement d'efficacité démontrée, les cancers thoraciques liés à l'amiante ne répondent pas aux critères de dépistage de masse selon l'OMS. Les atteintes bénignes en tant que telles ne justifient pas non plus un dépistage de masse, mais devront être prises en compte si un tel dépistage était justifié à l'avenir pour les pathologies malignes.

4. Impact médical du SPPA

Même s'il est mis en place pour répondre à des objectifs non prioritairement médicaux, le SPPA doit être valorisé à la fois au plan scientifique (*aspect non abordé dans ce rapport*) mais également en termes de bénéfice médical individuel. Les objectifs spécifiques étant d'une part, d'allonger la durée de vie et d'améliorer la qualité de vie des sujets dépistés et d'autre part, de prévenir l'apparition de maladies liées à l'amiante ou au tabac.

4.1. Mésothéliome

Les traitements du mésothéliome sont à l'heure actuelle décevants, mais la stratégie thérapeutique est en voie de standardisation (8,13,14), et plusieurs essais thérapeutiques sont mis en place, qui testent des associations de chimiothérapies dites classiques, des associations utilisant des nouvelles « thérapeutiques » mais aussi l'approche multimodale évaluant des combinaisons chimiothérapie/chirurgie/radiothérapie selon divers schémas. Nous disposons à l'heure actuelle de résultats d'essais randomisés qui ont montré une efficacité relative de la chimiothérapie. Celle-ci est à base de sels de platine, drogue la plus active en monothérapie d'après une méta-analyse publiée en 2002 et qui a revu 88 études (15). Un premier essai de phase III comparant 222 mésothéliomes traités par cisplatine seul et 226 traités par une combinaison de cisplatine et pemetrexed (anti-folates) a été publié en 2003 (16). Le traitement combiné était associé à une meilleure réponse (41,3 vs 16,7 % ; $p < 0,001$), une médiane de survie augmentée (12,1 vs 9,3 mois ; $p = 0,002$) et un taux de survie à 1 an augmenté (50,3 vs 38 % ; $p = 0,012$). Un second essai de phase III a été publié en 2005 en utilisant le raltitrexel en association avec le cisplatine (17). Ce second essai confirme le premier, avec des différences moins significatives. Une étude de phase II a par ailleurs révélé que le cisplatine peut être remplacé par le carboplatine, sans perte de chance évidente (18). Enfin, une étude publiée en 2006 a montré que le délai avant progression était plus long (25 vs 11 semaines) avec une chimiothérapie précoce par rapport à une chimiothérapie plus tardive (différence non significative) (18). En revanche, il n'y a pas à l'heure actuelle de bénéfice démontré à un traitement de seconde ligne, et l'approche multimodale évoquée plus haut, qui a déjà dans le passé été considérée comme efficace sur la base de séries de cas, est en cours d'évaluation. Les traitements palliatifs sont utilisés en pratique de soins mais n'ont pas fait l'objet d'études d'efficacité. L'utilisation de biomarqueurs (cf. rapport d'expert spécifique) pourrait prédire l'apparition de mésothéliome chez les sujets exposés et pourrait aussi être utile pour évaluer la réponse aux traitements, mais n'a jusqu'à présent pas fait la preuve de son utilité (7).

Ainsi, au terme de cette courte synthèse sur le traitement du mésothéliome, on peut supposer qu'un diagnostic précoce s'accompagne d'un bénéfice individuel pour le malade dépisté, en termes de durée de survie et peut-être de qualité de vie. Mais ces suppositions ne sont pas étayées par les rares expériences de surveillance des sujets exposés qui prennent en compte spécifiquement le mésothéliome. Par exemple, les premiers résultats de l'expérience canadienne sont décevants (19) : 516 sujets ayant été exposés ont bénéficié d'un dépistage par TDM thoracique faible dose (50-60 mA, 120 kV, 1,25 mm, examens initial puis annuels). Quatre mésothéliomes ont été diagnostiqués, 2 pleuraux et 2 péritonéaux, dont 3 pendant la période de surveillance et, de plus, à un stade avancé.

4.2. Cancers bronchiques

4.2.1. Généralités

La survie à 10 ans des CBP est de 93 % pour les stades I de moins de 10 mm, de 47 % pour les stades I de plus de 50 mm et de 10 % tous stades confondus (11). Le pronostic est lié également aux possibilités de résection chirurgicale : dans l'étude I-ELCAP, International Early Lung Cancer Action Program, les stades I réséqués au cours du premier mois après le diagnostic ont un taux de survie à 10 ans de 93 % comparé à 82 % pour les autres cas (20). Dans cette même étude, les stades I non traités sont tous décédés à 48 mois. L'intérêt d'un diagnostic précoce du CBP est donc probable mais, comme nous l'avons indiqué plus haut, l'efficacité d'un programme de dépistage n'est pas démontrée.

Quels que soient les résultats des 2 grands essais en cours, une autre question est celle de la transposition des résultats de ces essais qui concernent des sujets fumeurs et ex-fumeurs à des sujets exposés à l'amiante non nécessairement fumeurs.

Dans les paragraphes suivants, nous ferons une brève synthèse des programmes de dépistage du CBP chez les sujets à risque fumeurs et ex-fumeurs, puis nous aborderons les programmes de surveillance des sujets exposés à l'amiante.

4.2.2. État des lieux des études de dépistage du CBP en population « générale »

Plusieurs revues ont été publiées au cours des 3 dernières années, dont 4 offrent un panorama assez exhaustif de l'ensemble des études publiées et en cours (9, 10, 11, 20, 21, 22). Ces études concernent des populations de fumeurs et d'ex-fumeurs dans l'immense majorité des cas, des deux sexes avec une légère prédominance masculine, d'âge supérieur à 50 ou 55 ans (sauf 3 d'entre elles). La procédure testée est généralement la TDM thoracique faible dose avec un examen de départ et des examens successifs à intervalle régulier. Les procédures de suivi et de diagnostic sont fondées sur l'examen de départ et sur la variation de taille ou de volume des nodules identifiés. L'intervention diagnostique et/ou thérapeutique consiste en une résection ou en des gestes invasifs : ponction biopsie transpariétale notamment. D'autres gestes à visée diagnostique tels que la fibroscopie bronchique, la thoracoscopie ou le PET-Scan sont possibles.

Les principaux résultats sont les suivants. La fréquence des nodules est variable mais, si l'on ne considère que les nodules non calcifiés de taille supérieure ou égale à 5 mm, celle-ci est d'environ 20 %, avec un taux de malignité des nodules également variable mais qui se situe entre 5 et 10 %. Le taux de malignité variant de 1 à 2 % pour les nodules de moins de 7 mm à 15 % pour les nodules de 7 à 20 mm et à 80 % pour les nodules supérieurs à 20 mm. Les CBP détectés sont dans plus de 90 % des cas des cancers non à petites cellules, dont environ trois quart d'adénocarcinomes, ceci pour les cas qui prévalent. La proportion de cancers non à petites cellules et d'adénocarcinomes diminue sensiblement pour les cas incidents. Généralement, plus de 75 % sont des stades I (21), le taux de résécabilité est d'environ 80 % et, quand ce paramètre est analysable (9), le taux de survie à 5 ans supérieur à 70 %. Les performances des procédures de dépistage par TDM thoracique issues des études publiées entre 1966 et 2006 ont fait l'objet d'une revue (21). Les valeurs médianes de sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) étaient respectivement de 81 %, 81 %, 8 % et 99 %. Les Se et VPP augmentent sensiblement lorsque l'on ne considère que les cas incidents de CBP dépistés (9).

Plus récemment, les résultats canadiens du programme international I-ELCAP ont été rapportés sur les premiers 3.352 participants enrôlés entre 2003 et 2007 (23) : sujets de 50 ans et plus, avec un tabagisme d'au moins 10 paquets/année, utilisation d'un scanner faible dose, 120 Kv, 40-60 mA, coupes 1-1,25 mm, prise en compte des nodules d'au moins 5 mm ou des nodules non solides d'au moins 8 mm. Les résultats montrent des valeurs de Se et de Sp de la procédure diagnostique plus élevées que précédemment, 87,7 et 99,3 % respectivement, tous types histologiques confondus. Parallèlement, les premiers résultats de l'essai randomisé NELSON, qui utilise cette fois le volume des nodules détectés et leur vitesse de croissance comme base de procédure diagnostique, viennent d'être publiés sur

un collectif de 7.557 participants évalués 1 an et 3 ans après la TDM initiale (24,25). Les valeurs de Se, Sp, VPP, VPN étaient respectivement, à la première évaluation, 94,6 %, 98,3 %, 35,7 %, 99,9 %, et à la seconde évaluation, 96,4 %, 99 %, 42,2 % et 99,9 %. Cette procédure permet de diminuer très sensiblement les « faux-positifs » (procédures diagnostiques inutiles). Une autre différence importante par rapport aux études antérieures est la faible proportion de CBP de stade I détectés à l'évaluation initiale (64 %). Le taux de détection de CBP (0,9 %) est également inférieur aux taux publiés auparavant.

Les performances améliorées de cette nouvelle procédure diagnostique qui utilise la cinétique de la masse tumorale doivent être considérées dans l'éventuel SPPA car susceptibles d'améliorer le rapport bénéfice-risque tout en diminuant son coût.

4.2.3. Les expériences de dépistage du cancer du poumon dans les populations anciennement exposées à l'amiante

Huit expériences récentes sont résumées ci-dessous, dont certaines détaillées dans d'autres rapports.

► Programme pilote français (26)

Ce programme expérimental sur le suivi des personnes retraitées ou inactives ayant été exposées à l'amiante a été réalisé conformément aux conclusions de la Conférence de consensus de 1999 dans les régions Aquitaine, Haute et Basse-Normandie et Rhône-Alpes. Le bilan comprenait entre autres une TDM thoracique réalisée selon un protocole spécifique défini par un comité d'experts. Sur les 122.180 sujets sollicités, il y avait 95 % d'hommes. Cinq mille huit cent cinquante-huit ont eu la TDM thoracique, dont 16,4 % avaient un ou plusieurs nodules pulmonaires signalés spontanément par les radiologues (interprétation non standardisée). Plus de 95 % des sujets répondus avaient une exposition intermédiaire ou forte. L'actualisation des données du bilan initial est en cours et le suivi de ces sujets programmé.

► Programme ESPRI (27)

Ce programme vise à repérer les artisans retraités exposés à l'amiante au cours de leur carrière professionnelle pour leur permettre de bénéficier d'un suivi médical. Seuls les retraités ayant eu une exposition intermédiaire ou forte sont orientés vers un suivi médical. Les résultats préliminaires portent sur 313 bilans complets parmi les 1.155 bilans proposés. Il y avait plus de 90 % d'hommes, mais seulement 45,7 % de fumeurs ou ex-fumeurs. À la suite de la réalisation du scanner, 10 % des sujets avaient des nodules pulmonaires. Le devenir des sujets dépistés ne nous est pas connu.

► Programme canadien (19)

Celui-ci a été évoqué plus haut. Sur les 516 sujets dépistés (âge médian de 60 ans), il y avait plus de 95 % d'hommes et 76,6 % de fumeurs. 17 % avaient au moins 1 nodule de taille supérieure à 5 mm, parmi lesquels 12 % avaient grossi au contrôle TDM réalisé 1 an après. Six CBP ont été diagnostiqués. Le taux global de malignité des anomalies dépistées était de 2,1 % (incluant les 4 mésothéliomes dépistés). Les auteurs concluent à la faisabilité d'un tel programme.

► Programme italien 1 (28)

Un total de 1.119 hommes (58 % des sujets sollicités), anciennement exposés à l'amiante, ont été examinés parmi lesquels 65 % étaient fumeurs ou ex-fumeurs, dont l'âge moyen était de 57 ans et l'exposition cumulée à l'amiante de 123 fibres/ml x années. Les nodules détectés ont conduit à 16 biopsies et au diagnostic de 5 CBP (0,4 %), dont 1 seul de stade IA. Le taux d'incidence des CBP était équivalent à celui de la population générale de sexe masculin et du même âge dans la même région.

► **Programme italien 2 (29)**

Ce programme évalue la faisabilité d'une TDM thoracique faible dose pour le diagnostic précoce des CBP et mésothéliomes sur une population de 1.040 volontaires de 40 à 75 ans, exposés ou anciennement exposés à l'amiante, enrôlés en 2002 et 2003. Il y avait 44 % de fumeurs et ex-fumeurs. 8 % des sujets avaient des nodules non calcifiés supérieurs ou égaux à 5 mm en TDM, alors que 70 % avaient des anomalies pleurales. Neuf cas de CBP non à petites cellules (8 de stade I, 3 adénocarcinomes) ont été dépistés et tous ont été réséqués. Il y avait 11 faux-positifs. Le taux de cancers thoraciques détectés est de 1 %, soit autant que dans une population de fumeurs du même âge.

► **Programme finlandais (30)**

Il s'agit d'un dépistage du CBP par TDM thoracique et radiographie pulmonaire standard chez 602 sujets âgés de 38 à 81 ans, exposés à l'amiante et porteurs d'une pathologie bénigne, plaques bilatérales ou asbestose. Il y avait 97 % de fumeurs. Des nodules non calcifiés de plus de 5 mm ont été détectés en TDM dans 18,4 % des cas. Cinq cancers (0,83 %) ont été dépistés : 4 CBP (2 adénocarcinomes, 3 de stade I ou II) et un mésothéliome péritonéal. Un seul CBP a pu être réséqué. Avec la procédure diagnostique utilisée, moins spécifique que dans des expériences plus récentes, 106 faux-positifs ont été notés.

► **Programme allemand (31)**

L'objectif était de dépister les CBP en TDM thoracique faible dose dans une population à risque élevé. Sur 5.389 sujets, à partir d'un index de risque combiné (calculé à partir de l'âge, du tabagisme et de l'exposition à l'amiante), 316 sujets ont été identifiés, dont 187 âgés de 45 à 78 ans ont bénéficié de la procédure. 88 % avaient des nodules pulmonaires (quels que soient la taille et l'aspect, y compris calcifié). Neuf CBP ont été dépistés, dont 4 épidermoïdes et 2 cancers à petites cellules. Le taux de malignité était de 4,28 %, logiquement le plus élevé jusqu'ici publié.

► **Programme espagnol (32)**

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la TDM thoracique faible dose dans le diagnostic précoce des CBP chez des sujets à risque, fumeurs, dont seulement une partie était exposée à l'amiante. Quatre cent soixante-dix sujets ont bénéficié de la procédure diagnostique parmi les 482 répondants. Cinq CBP (adénocarcinomes) ont été diagnostiqués, 1 prévalent et 4 incidents. Deux sujets (28 %) ont été considérés comme faux-positifs.

4.2.4. Synthèse

- Les études de dépistage du CBP par TDM thoracique en population « générale » montrent que la procédure est faisable et performante (si l'on excepte une faible valeur prédictive positive liée aux faux-positifs et à la fréquence des CBP dans les populations enrôlées).
- Elle permet de détecter fréquemment des formes localisées résécables, et la survie des CBP dépistés est très largement supérieure à celle des CBP diagnostiqués en dehors d'un programme de dépistage.
- Cette procédure est donc susceptible d'entraîner un bénéfice médical chez le sujet dépisté, ce qui doit cependant être confirmé par les essais randomisés en cours.
- Quels que soient les résultats de ces essais, même s'ils sont positifs, il n'est pas certain que l'on puisse les extrapoler à la population exposée à l'amiante.
- En effet, les études en population « générale » s'adressent à des fumeurs des deux sexes et identifient une très grande proportion d'adénocarcinomes.
- En cas d'exposition à l'amiante, les programmes pilotes en cours montrent que la population est très majoritairement masculine et contient une proportion élevée de non-fumeurs.
- Il est possible ainsi que la proportion d'adénocarcinomes et de formes périphériques résécables soit moindre.

4.3. Asbestose

4.3.1. Bénéfice médical « direct » d'un diagnostic précoce

La Conférence de consensus de 1999 (1) a indiqué que l'asbestose avait les mêmes caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Depuis cette date, il n'y a pas eu de publication dans la littérature qui permette de remettre en cause cette notion, même si des différences au niveau de l'analyse TDM sont souvent relevées. Il n'y a pas de traitement d'efficacité démontrée de l'asbestose. Les consensus ATS-ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*) de 2002 et 2009 ne formulent aucune recommandation forte en faveur d'un quelconque traitement de la FPI (33,34). On peut donc considérer qu'il n'y a pas de bénéfice médical à dépister l'asbestose.

4.3.2. Relations asbestose, CBP et exposition à l'amiante

L'asbestose est un facteur de risque de CBP dans la mesure où les sujets qui en sont porteurs ont un risque accru de développer un CBP par rapport à ceux qui en sont indemnes. Cette relation n'est pas due uniquement à l'exposition à l'amiante, et il est établi que la fibrose pulmonaire est un facteur de risque indépendant (de l'amiante) de CBP (35). Mais ces notions s'appuient uniquement sur les données d'examens radiographiques thoraciques standards. Les résultats doivent être confirmés par des études comportant une évaluation rigoureuse des expositions et des examens TDM thoraciques. Quoi qu'il en soit, facteur étiologique ou simple facteur de risque, la découverte d'une asbestose sur un examen de dépistage doit faire considérer la personne dépistée à haut risque de CBP, surtout si elle est fumeuse. Un sujet ayant eu une exposition à l'amiante forte ou intermédiaire, fumeur et porteur d'une asbestose, a un risque très élevé de développer un CBP et pourrait bénéficier d'une procédure de surveillance spécifique, mais aussi d'un programme ciblé de sevrage tabagique afin de diminuer l'incidence du CBP et des autres maladies liées au tabac.

La présence d'une asbestose est classiquement un indicateur de forte exposition à l'amiante et peut ainsi être utilisée dans un SPPA pour identifier des populations à haut risque. Cette notion doit toutefois être reconsidérée compte tenu d'une diminution sensible de l'intensité de l'exposition au cours des 2 ou 3 dernières décennies. Une étude finlandaise destinée entre autres à sélectionner les candidats au dépistage TDM a montré que, même chez des sujets *a priori* fortement exposés, l'asbestose était caractérisée à l'heure actuelle par une fibrose peu intense, sans relation significative avec l'exposition (36). L'étude pilote française résumée plus haut (26) n'a quant à elle trouvé qu'une relation faible entre exposition et asbestose. La fréquence d'anomalies interstitielles compatibles avec une asbestose est dans ce programme de l'ordre de 6 %, dans la fourchette des autres programmes européens (2-8 %). Une autre étude française réalisée sur une population de sujets fortement exposés en Normandie a révélé une prévalence d'anomalies compatibles avec une asbestose de 6 % (37). Elle a permis également d'observer que le délai depuis la première exposition et l'exposition cumulée étaient deux variables indépendantes, significativement associées au risque d'asbestose, l'exposition cumulée étant probablement la plus discriminante (38).

4.4. Atteintes pleurales bénignes

4.4.1. Bénéfice médical « direct » d'un diagnostic précoce

Les atteintes pleurales bénignes sont fréquentes et représentent 10 à 40 % des sujets dépistés dans les programmes de SPPA européens les plus récents. Elles sont faciles à identifier en TDM thoracique, notamment les plaques calcifiées. Cependant, il n'existe pas de traitement d'efficacité prouvée de ces anomalies pleurales. La conférence de consensus de 1999 indiquait qu'il n'y avait pas de bénéfice médical à les dépister. Depuis cette date, il n'y a pas eu de publication scientifique qui permette de remettre en cause cette recommandation, et il n'y a pas de bénéfice médical à un diagnostic précoce des atteintes pleurales bénignes.

4.4.2. Relation atteintes pleurales bénignes et cancers thoraciques

Les atteintes pleurales sont associées à un risque accru de CBP et de mésothéliomes, comparativement au risque de la population générale. Il est généralement admis que cette association est liée à l'exposition à l'amiante, l'atteinte pleurale étant ainsi un facteur de risque et non un facteur étiologique de CBP. Ces considérations sont toutefois loin de faire l'unanimité, comme en témoignent les récents avis d'expert publiés par les sociétés savantes américaines en 2004 (39) et 2009 (40).

Quoi qu'il en soit, la présence de plaques pleurales est un indicateur d'exposition qui, compte tenu de sa fréquence, peut être utilisée dans un programme de SPPA.

4.5. Autre bénéfice médical éventuel

Le SPPA va concerner essentiellement des hommes, dont une proportion non négligeable seront fumeurs, donc à risque de CBP mais aussi de BPCO et d'autres maladies liées au tabac. Nous avons indiqué plus haut que le sevrage tabagique, notamment chez les sujets atteints d'asbestose, pouvait réduire l'incidence du CBP. Un programme de sevrage tabagique pourrait être étendu à l'ensemble des fumeurs actifs. Enfin, dans cette population à risque, compte tenu du problème de santé publique qu'elle représente, un dépistage de la BPCO par une mesure spirométrique est à considérer.

5. Risques pour la santé

5.1. Risques liés au test initial de dépistage

Il n'y a pas de risque significatif associé à l'examen clinique, à la radiographie pulmonaire standard et à la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire. En cas de TDM thoracique, il existe un risque d'irradiation qui doit être considéré, surtout si l'examen initial est suivi d'examens successifs susceptibles d'entraîner une irradiation plus importante, par exemple TDM haute résolution, PET-Scan...

De façon anecdotique, citons le risque lié au(x) déplacement(s) généré(s) par la procédure de dépistage.

5.2. Risques liés à la procédure diagnostique

Le test de dépistage sera suivi d'examens invasifs chez les sujets « positifs » ou « suspects ». En pratique, dans la majorité des cas, la procédure diagnostique va consister à explorer des nodules pulmonaires, plus rarement des anomalies bronchiques médiastinales ou pleurales. Ces explorations sont, de façon non exhaustive : endoscopies bronchiques souples ou rigides avec parfois auto-fluorescence, écho-endoscopie, etc. sous anesthésie locale ou générale, ponction-biopsie pleurale ou thoracoscopie, médiastinoscopie, et surtout ponction-biopsie pulmonaire transpariétale de nodules sous contrôle de l'image. Il est difficile d'estimer la fréquence des effets indésirables liés à ces gestes invasifs, tant les données publiées sont variables en fonction du type de geste, de la technique utilisée, de l'existence ou non d'une anesthésie générale, de l'expérience des équipes, etc. Il faut souligner que ces gestes auraient été réalisés, parfois dans des conditions plus difficiles, chez la majorité des sujets dépistés, dont la pathologie se serait révélée plus tard. Le problème concerne en fait presque exclusivement les faux-positifs, c'est-à-dire les sujets qui ont eu la procédure diagnostique à tort. Généralement, le test initial de dépistage est jugé positif ou douteux devant la taille, l'aspect, la localisation et l'évolutivité de nodules parenchymateux. Dans les programmes de dépistage les plus récents et les plus sophistiqués, la VPP du test reste inférieure à 50 %, ce qui signifie que plus d'un sujet sur deux va bénéficier de procédures de suivi spécifique et, dans un certain nombre de cas, des gestes invasifs « inutiles ».

Ces risques iatrogéniques peuvent être également liés au surdiagnostic inhérent aux procédures de dépistage des cancers (41,42). Conceptuellement, deux types de surdiagnostic sont distingués. Le type I correspond à la détection d'une maladie préclinique, qui ne progresse pas ou même qui régresse, mais qui pourtant a été considérée d'un point de vue histopathologique comme une tumeur maligne. Le type II correspond à la détection

d'une maladie préclinique qui progresse, mais trop lentement pour produire des signes ou des symptômes avant que le sujet ne décède d'une autre cause. Ce type II est prévalent chez les individus âgés et qui ont une comorbidité élevée. Par exemple, 18 des 48 CBP détectés par TDM thoracique dans l'étude de la Mayo Clinic avaient un temps de doublement supérieur à 400 jours et une très faible probabilité de décès par cancer au cours des 10 années à venir (43). Les conséquences de ce surdiagnostic peuvent être bien sûr également psychologiques.

5.4. Risques et retentissement psychologiques

Toute action de dépistage, quelle que soit la pathologie considérée, s'accompagne d'un retentissement psychologique qui peut aller de l'anxiété jusqu'à la détresse et au syndrome dépressif. Ce retentissement peut être lié à la simple proposition de dépistage ou de suivi, aux résultats du test et notamment à la découverte d'images anormales sur une TDM thoracique, à la procédure de suivi de l'image anormale qui peut être lourde dans certains protocoles ou à la procédure diagnostique, mais aussi à la simple procédure de suivi en cas de test négatif. Cela concerne encore l'annonce éventuelle d'un diagnostic de pathologie bénigne et enfin, le sentiment d'injustice ressenti devant un état pathologique lié à un risque subi. Ces derniers aspects seront abordés dans d'autres rapports.

Le retentissement psychologique des programmes de dépistage du CBP en population « générale » ou en population exposée à l'amiante est la plupart du temps simplement cité sans développement significatif. Quelques études méritent toutefois d'être évoquées.

Dans l'étude européenne NELSON citée à plusieurs reprises plus haut, les auteurs ont évalué le retentissement psychologique du test initial de dépistage chez les sujets ayant un résultat initial indéterminé ou négatif. Sept cent trente-trois participants ont été évalués par des questionnaires mesurant la qualité de vie, l'anxiété et la détresse spécifique aux cancers à plusieurs moments, avant ou après le test de dépistage. Ils ont relevé notamment un retentissement psychologique important lié à la crainte du cancer chez les sujets ayant un test indéterminé. Un test négatif, en revanche, est ressenti comme un soulagement sur la plupart des items de qualité de vie et d'anxiété considérés (44).

Une étude plus ancienne, qui concerne un programme de dépistage du CBP mais aussi de l'ovaire, du côlon et de la prostate, témoigne également de l'acceptabilité de tels programmes, mais plus spécifiquement montre un fort taux de satisfaction et de suivi chez les participants qui ont eu des résultats rassurants à l'étape initiale, et l'inverse chez ceux qui, lors de cette étape, ont été victimes de faux-positifs (45).

Une étude consacrée cette fois à l'impact psychologique du dépistage du CBP par TDM thoracique chez des sujets exposés à l'amiante vient d'être publiée (46). Les résultats montrent un niveau d'anxiété préalable au dépistage qui diminue très significativement après celui-ci. Après un an, aucune différence n'a été observée entre les sujets qui ont eu un résultat définitif après l'étape initiale et ceux qui ont été soumis à des procédures diagnostiques ou thérapeutiques additionnelles à cause de résultats positifs.

Enfin, deux publications très récentes émanent du SPPA pilote français (47,48). La première concerne le retentissement psychologique du dépistage par TDM thoracique à l'entrée dans la procédure et le second 6 mois après. Les résultats initiaux montrent un retentissement psychologique significatif (par rapport au groupe contrôle), qui est notamment associé à la perception des risques liés à l'exposition à l'amiante, en particulier du risque de cancer. À 6 mois, les conséquences psychologiques négatives du dépistage sont accrues dans l'ensemble de la population mais en particulier chez les sujets qui ont un test anormal, avec, de façon peut-être inattendue, un score de retentissement psychologique élevé pour l'annonce de plaques pleurales bénignes.

En conclusion, le dépistage du CBP et des pathologies liées à l'amiante s'accompagne à différentes étapes du processus d'un retentissement psychologique, qui n'apparaît pas être un obstacle à la réalisation des programmes. Il mérite une prise en compte spécifique, notamment pour garantir l'adhésion au programme. L'impact psychologique n'est pas spécifiquement associé au risque de cancer et peut être important en cas de pathologies bénignes liées à l'amiante.

6. Aspects médico-économiques

Le coût et plus précisément l'analyse médico-économique sont des aspects essentiels de la mise en place d'un programme de dépistage ou de surveillance sanitaire d'une population à risque. Pourtant, la littérature est très pauvre dans ce domaine et offre des résultats discordants (49). Par exemple, l'estimation du rapport coût/efficacité d'un dépistage par TDM dans le CBP varie, par année de vie gagnée, de 2.500 dollars à 2.300.000 dollars (50,51). Une évaluation préliminaire a été faite dans un des deux programmes italiens de surveillance des sujets exposés à l'amiante (28). Le coût du programme était de 1.000 euros par sujet testé (TDM thoracique) et de 245.000 euros par diagnostic final. Les auteurs concluent à l'inefficacité du programme de dépistage en raison de la faible participation, de la faible VPP du test de dépistage et des coûts élevés. Les deux grands essais randomisés US-NLST et NELSON ont inclus d'emblée une analyse coût/efficacité. Dans l'attente des résultats, il est raisonnable de dire que nous n'avons aucune idée de la « rentabilité » de tels programmes.

7. Synthèse générale

7.1. Pertinence d'un dépistage de masse des affections liées à l'exposition à l'amiante selon les critères OMS

- Dans la mesure où ils représentent une menace pour la santé publique, le CBP et le mésothéliome sont à considérer dans la réflexion sur la pertinence ou non d'un dépistage des affections liées à l'amiante.
- Compte tenu qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de procédure de dépistage dont l'efficacité a été démontrée en termes de morbidité et mortalité, le CBP et le mésothéliome ne répondent pas à ces critères de dépistage.
- La pathologie bénigne liée à l'exposition à l'amiante en tant que telle ne justifie pas un tel dépistage car, notamment, elle ne représente pas une menace grave pour la santé publique et il n'y a pas de traitement d'efficacité démontrée.

7.2. Impact médical du SPPA

- Même s'il est mis en place pour répondre à des objectifs non prioritairement médicaux, le SPPA doit être valorisé en termes de bénéfice médical individuel. Les objectifs étant d'une part d'allonger la durée de vie et d'améliorer la qualité de vie des sujets dépistés, et d'autre part de prévenir l'apparition de maladies liées à l'amiante et au tabac.
- Le diagnostic précoce du CBP par TDM thoracique est susceptible d'améliorer le taux de résécabilité et le taux de survie. Mais, dans l'attente des résultats de deux grands essais randomisés internationaux, il n'est pas démontré que ce diagnostic précoce entraîne une diminution de la mortalité spécifique par CBP.
- Un diagnostic précoce du mésothéliome par une TDM thoracique est éventuellement susceptible d'en améliorer le pronostic.
- Il n'y a pas de bénéfice médical individuel direct à un diagnostic précoce des pathologies bénignes liées à l'amiante.
- En revanche, les pathologies bénignes sont des marqueurs d'exposition qui peuvent ainsi être utilisés pour identifier des populations à risque susceptibles de bénéficier d'un suivi et/ou de programmes d'intervention spécifiques.
- Par exemple, un sujet fumeur ou ex-fumeur, atteint d'asbestose, est à très haut risque de CBP et pourrait bénéficier d'un suivi TDM rapproché, de type annuel.
- Les sujets fumeurs actifs pourraient bénéficier d'un programme ciblé de sevrage tabagique en raison du risque élevé d'apparition d'un CBP mais aussi d'autres maladies liées au tabac.
- Un dépistage de la BPCO, maladie fréquente et grave qui représente un problème de santé publique, mérite d'être discuté, car les populations concernées par le SPPA sont à risque : âge relativement élevé, exposition professionnelle et tabagisme cumulé important.

7.3. Risques pour la santé

- Un programme de SPPA représente des risques pour la santé dus notamment aux procédures diagnostiques initiales déclenchées par l'examen de dépistage.
- Cet excès de risque par rapport à une procédure de prise en charge diagnostique « usuelle » est lié à un nombre relativement élevé de faux-positifs, avec des VPP inférieures à 50 % dans tous les programmes de dépistage du CBP par la TDM thoracique.
- Ce risque apparaît acceptable si l'efficacité du dépistage du CBP est démontrée dans un avenir proche.
- Le SPPA s'accompagne d'un retentissement psychologique à toutes les étapes du processus, qui toutefois n'apparaît pas être un obstacle à sa réalisation.
- Ce retentissement mérite une prise en compte spécifique, notamment pour garantir l'adhésion au programme.
- L'impact psychologique n'est pas spécifiquement associé au risque de cancer et peut être également important en cas de pathologies bénignes liées à l'amiante.

7.4. Coût et aspects médico-économiques

- Il n'y a pas de données scientifiques qui permettent *a priori* d'évaluer la pertinence ou la justification en termes médico-économiques d'un SPPA, et les rares publications aboutissent à des conclusions divergentes.

L'auteur remercie Agnès Cachot pour son assistance éditoriale.

Références bibliographiques

1. Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999;16:1180-1388.
2. Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 1970.
3. Oberlé D, Borg F, Bourdillon F. État des lieux des dépistages et des examens systématiques prévus par des mesures législatives ou réglementaires en France. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2006;37:109-116.
4. Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A et al. Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer* 2009;126:232-238.
5. Allemand H. Critères de dépistage de masse des cancers. *Bull Cancer* 1996;83:732-735.
6. Dubey S, Powell C. Update in lung cancer 2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:860-868.
7. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009;136:888-896.
8. Greillier L, Astoul P. Mesothelioma and asbestos-related pleural diseases. *Respiration* 2008;76:1-15.
9. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer. Review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007;110:2370-2383.
10. McWilliams A, Mayo J. Computed tomography-detected noncalcified pulmonary nodules. A review of evidence for significance and management. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:900-904.
11. Henschke CI, Yankelevitz DF. CT screening for lung cancer: update 2007. *Oncologist* 2008;13:65-78.
12. Scherpereel A. Guidelines of the French Speaking Society for chest medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respiratory Medicine* 2007;101:1265-1276.
13. Scherpereel A, Astoul P, Baas P and al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* (in press).
14. Scherpereel A. Mésothéliome malin. *Rev Prat* 2009;59:751-755.
15. Berghmans t, Paesmans M, Lalami Y et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma : a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002;38:111-121.
16. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin *versus* cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.
17. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma : an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23:6881-6889.
18. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24:1443-1448.
19. Roberts HC, Patsios DA, Paul NS et al. Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol* 2009;4:620-628.
20. International Early Lung Cancer Action Program Investigators : Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-1771.
21. Yau G, Lock M, Rodrigues G. Systematic review of baseline low-dose CT lung cancer screening. *Lung Cancer* 2007;58:161-170.
22. Lopes Pegna A, Picozzi G. Lung cancer screening update. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:327-333.
23. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS et al. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals : the Toronto experience. *Lung Cancer* 2009 (in press).
24. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-2229.

25. Mulshine JL, Jablons DM. Volume CT for diagnosis of nodules found in lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2009;361:2281-2282.
26. Brochard P, Paris C, Letourneux M et al. Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante : quelle stratégie de surveillance médicale en France ? *BEH thématique* 2007:41-42.
27. Carton M, Rolland P, Nachtigal M et al. Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante : quel dispositif d'intervention et quelle surveillance épidémiologique en France ? *BEH thématique* 2007:41-42.
28. Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E et al. Feasibility of a screening programme for lung cancer among workers previously heavily exposed to asbestos. *Med Lav* 2009;100:S129-S132.
29. Fasola G, Belvedere O, Aita M et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial—an Alpe-Adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *The Oncologist* 2007;12:1215-1224.
30. Tiitola M, Kivisaari L, Husskonen MS et al. Computed tomography screening for lung cancer in asbestos-exposed workers. *Lung Cancer* 2002;35:17-22.
31. Das M, Mühlenbruch G, Mahnken AH et al. Asbestos Surveillance Programm Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT. *Eur Radiol* 2007;17:1193-1199.
32. Callol L, Roig F, Cuevas A et al. Low-dose CT: a useful and accessible tool for the early diagnosis of lung cancer in selected populations. *Lung Cancer* 2007;56:217-221.
33. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
34. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 (in press).
35. Ameille J, Brochard P, Letourneux M et al. Risque de cancer lié à l'amiante en présence d'asbestose ou de plaques pleurales. *Rev Mal Respir* 2009;26:413-421.
36. Vierikko T, Järvenpää R, Toivio P et al. Clinical and HRCT screening of heavily asbestos-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:47-54.
37. Paris C, Martin A, Letourneux M et al. Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up : a cross-sectional study. *Environmental Health* 2008;7:30-38.
38. Paris C, Thierry S, Brochard P et al. Pleural plaques and asbestosis: dose –and time– response relationships based on HRCT data. *Eur Respir J* 2009;34:72-79.
39. American Thoracic Society Documents: diagnosis and initial management of non-malignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:691-715.
40. Banks DE, Shi R, McLarty J et al. American College of chest physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. *Chest* 2009;135:1619-1627.
41. Morrison AS. The natural history of disease in relation to measures of disease frequency. In: *Screening in chronic disease*. 2nd ed. New York, NY : Oxford University Press;1992:21-42.
42. Black WC. Overdiagnosis : an underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1280-1282.
43. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ et al. Five-year lung cancer screening experience : CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology* 2007;242:555-562.
44. van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *British Journal of cancer* 2009 (in press).
45. Taylor KL, Shelby R, Gelmann E et al. Quality of life and trial adherence among participants in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1083-1094.
46. Vierikko T, Kivistö S, Järvenpää R, Uitti J et al. Psychological impact of computed tomography screening for lung cancer and occupational pulmonary disease among asbestos-exposed workers. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:203-206.
47. Maurel M, Stoufflet A, Thorel L et al. Factors associated with cancer distress in the

asbestos post-exposure survey (APEXS). Am J Ind Med 2009;52:288-296.

48. Paris C, Maurel M, Stoufflet A et al. CT scan screening is associated with an increase of distress among subjects of the asbestos post-exposure survey. BMC Public Health (in press).

49. Jett JR. Limitations of screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Clin Cancer Res 2005;11:S4988-

S4992.

50. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. the cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer. Chest 2003;124:614-621.

51. Mahaderia P, Fleisher LA, Frick KD et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. JAMA 2003;289:313-322.

2.2.2 Quels sont les objectifs non médicaux individuels et collectifs ?

Pr Marcel GOLDBERG

Professeur de santé publique, Inserm Unité 687, Université Versailles-Saint-Quentin

Contexte

L'absence d'objectifs explicites du suivi post-professionnel

Le suivi post-professionnel (SPP) des personnes ayant été exposées à l'amiante durant leur vie professionnelle est un dispositif qui existe depuis 1995, mais dont les objectifs n'ont jamais été clairement énoncés. On peut faire l'hypothèse, à la lecture des textes définissant le SPP [1], qu'il s'agit en premier lieu d'un dispositif qui vise à diagnostiquer précocement les pathologies liées à l'amiante ; l'objectif serait donc d'assurer une prévention secondaire (l'exposition ayant déjà eu lieu, les pathologies à venir sont inaccessibles à une prévention primaire). Cet objectif est donc uniquement médical et les objectifs non médicaux individuels et collectifs n'ont pas été explicités.

Par ailleurs, le dispositif tel qu'il est décrit dans les textes n'est pas véritablement opérationnel puisqu'il n'est pas accompagné des procédures permettant de connaître ses bénéficiaires potentiels de façon suffisamment exhaustive : le nombre de SPP « amiante » pris en charge chaque année montre que, comparativement aux estimations publiées, seule une très faible proportion des personnes potentiellement concernées bénéficie de ce dispositif¹ ; cela est dû essentiellement à la difficulté d'obtention des attestations d'exposition qui constituent le mode d'entrée principal dans le SPP, largement expliquée par l'ignorance de l'exposition par les sujets, leur employeur et leur médecin du travail au moment du départ en inactivité. Dans ces conditions, il est donc difficile de rattacher au SPP des objectifs non médicaux, qu'ils soient individuels ou collectifs, le dispositif en lui-même ne permettant pas leur réalisation puisqu'il ne touche qu'une faible minorité de bénéficiaires, qu'il n'a pas défini de tels objectifs, ni évidemment prévu leur évaluation. Dans ce qui suit, ce sont donc **les objectifs que devrait poursuivre le SPP** qui sont envisagés.

La catastrophe sanitaire liée à l'amiante est connue et bien décrite depuis plusieurs décennies. De nombreux rapports scientifiques [2, 3] et parlementaires [4-6] ont fait un état des lieux très complet de la situation en France. Cette catastrophe se singularise par plusieurs aspects. D'une part, elle est de grande ampleur : près de 100 000 décès imputables à l'amiante sont attendus dans les 25 prochaines années. Cela s'explique par la très large utilisation de l'amiante dans de nombreux secteurs d'activité et professions. On estime ainsi que 25% des hommes salariés aujourd'hui retraités ont été exposés à l'amiante [7, 8], ce pourcentage étant deux fois plus élevé parmi les hommes artisans retraités [9]. D'autre part, la gestion du risque lié à l'utilisation de l'amiante, connu et documenté depuis les années 1970, a souffert de nombreux dysfonctionnements conduisant à un important retard dans la mise en œuvre des premières mesures de prévention et accentuant encore l'ampleur de la catastrophe.

La reconnaissance de cette gestion défailante a incité l'État à mettre en œuvre des procédures spécifiques de réparation du préjudice dans les années 1990 : le suivi post-professionnel (SPP) en 1995, puis le dispositif de départ en retraite anticipé (FCAATA) et un dispositif d'indemnisation intégrale (fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante : Fiva). Si ces deux derniers dispositifs visent exclusivement la réparation du préjudice, le SPP poursuit plutôt un objectif de prévention secondaire. Il s'agit en effet d'un dispositif de dépistage ciblé des pathologies en lien avec l'amiante ; les objectifs médicaux apparaissent donc au premier plan.

¹ Bien que la CNAMTS ne publie aucun chiffre sur le nombre de SPP pris en charge, ni *a fortiori* sur le nombre de demandes, il semble qu'environ 3 à 5 000 SPP « Amiante » soient accordés chaque année.

Néanmoins, il est clair le SPP est susceptible d'apporter aussi des bénéfices individuels et collectifs non médicaux qui, dans le contexte particulier de l'amiante, présentent une importance particulière puisque l'exposition à un cancérogène avéré a été *de facto* imposée par un tiers aux personnes concernées.

On abordera aussi dans ce texte le point de l'impact psychologique potentiel du SPP, qui a parfois été évoqué.

Objectifs non médicaux individuels

Information

Le premier bénéfice non médical implicitement visé par le SPP est d'apporter une double information aux personnes : sur leur exposition professionnelle passée à l'amiante et sur leurs droits à bénéficier d'un SPP. Le devoir d'équité impose que cette information soit proposée à toute personne susceptible d'avoir été exposée à l'amiante, comme cela est précisé dans la loi n°2005-1579 du 19 décembre 2005 sur le financement de la sécurité sociale pour 2006, qui prévoit dans son article 81 que « *toute personne qui, du fait de son activité professionnelle, est susceptible d'avoir été exposée à l'inhalation de poussière d'amiante est informée par sa Caisse primaire d'assurance maladie, dans des conditions précisées par décret, de son droit de bénéficier gratuitement de la surveillance médicale post-professionnelle, visée à l'article D. 461-25 du code de la Sécurité sociale, incluant, le cas échéant, les examens médicaux complémentaires appropriés.* » [10]. Le Comité consultatif national d'éthique, consulté lors de la mise en place de la phase pilote du programme Spirale, a également confirmé le devoir d'informer les personnes exposées à l'amiante².

Cette information doit être pertinente au niveau individuel, c'est-à-dire accompagnée d'éléments sur le niveau et la durée d'exposition, sur les risques pour la santé, en particulier en cas d'exposition conjointe au tabac, et sur les dispositifs de prise en charge. Comme l'exposition à l'amiante est souvent méconnue des personnes concernées, cette information doit être proposée à l'ensemble des personnes susceptibles d'avoir été exposées.

Actuellement, le SPP remplit très mal cet objectif, puisque l'accès au dispositif nécessite en premier lieu une démarche active de la personne, ce qui implique *de facto* la connaissance de son exposition, ce qui n'est souvent pas le cas : ainsi, les résultats de la phase pilote du programme Spirale montrent qu'environ la moitié des retraités ayant été exposés à l'amiante l'ignorent [11]. De plus, l'accès au SPP est largement conditionné par le fait de posséder l'attestation d'exposition signée de l'employeur et du médecin du travail. Cette attestation ne peut être délivrée que par le dernier employeur, qui est souvent différent de celui pour lequel travaillait le salarié lors de son exposition. En pratique, seuls les salariés de certaines grandes entreprises, y ayant fait l'ensemble de leur carrière, bénéficient de cette attestation, ce qui ne représente qu'une faible part des exposés, la grande majorité des expositions ayant eu lieu dans les PME-TPE [8, 11]. Cet état de fait contribue à renforcer l'inéquité : en effet, d'une part on sait que les mesures de protection contre les nuisances professionnelles sont dans l'ensemble moins bien appliquées dans les PME-TPE, d'autre part les personnes y ayant travaillé ont moins de chances de se voir remettre une attestation d'exposition leur ouvrant la possibilité d'un SPP.

On peut donc considérer qu'un premier objectif non médical à visée individuelle est d'apporter aux personnes concernées une information sur leur exposition professionnelle passée à l'amiante et sur leurs droits à bénéficier d'un SPP.

² Courrier adressé en janvier 2005 par le Comité consultatif national d'éthique aux responsables du programme Spirale, reproduit en annexe.

Reconnaissance sociale

Le second bénéfice individuel non médical visé par le SPP est d'améliorer la reconnaissance sociale du risque. Les personnes exposées à l'amiante l'ont été le plus souvent sans en avoir connaissance, sans être informées des risques sanitaires pourtant largement connus et parfois sans mise en oeuvre de moyens de protection. Face au retard pris en matière de prévention de ce risque de la part de l'État et des employeurs, et face à l'importance de la morbidité et de la mortalité induites par l'amiante, il existe une exigence morale de reconnaissance du préjudice subi par les personnes exposées à l'amiante, comme l'a souligné le Comité consultatif national d'éthique dans le courrier déjà cité. L'enquête de satisfaction menée auprès des personnes ayant été incluses dans le programme Spirale montre que celles-ci sont très sensibles à cet aspect [11]. Cela passe en premier lieu par la reconnaissance « officielle » de la réalité de l'exposition ; l'accès au SPP offre cette reconnaissance.

En définitive, alors que le principe d'équité voudrait que toute personne ayant été exposée se voit proposer la possibilité d'un SPP lors de la prise de retraite, seule une minorité des retraités ayant été exposés est en position d'en bénéficier, alors que les exclus du dispositif se comptent essentiellement parmi ceux qui ont été le moins protégés pendant leur vie active et qui disposent d'une moins bonne information.

Dans ce domaine, il faut souligner un autre facteur contribuant à l'inéquité vis-à-vis d'un bénéfice potentiel : certaines CPAM exigent l'attestation d'exposition pour délivrer le SPP, tandis que d'autres acceptent des éléments indirects comme des certificats de travail ou l'expertise fournie dans le cadre de Spirale [11]. Ainsi, selon l'attitude de leur CPAM et sans autre justification, certaines personnes se voient, à exposition comparable, accorder ou refuser le SPP ; dans ce cas, qui revient à contester une exposition même réelle, on se trouve face à un déni de reconnaissance sociale.

Un second objectif non médical à visée individuelle du SPP est donc d'assurer une reconnaissance sociale aux personnes ayant été exposées à l'amiante durant leur carrière.

Accès aux dispositifs de réparation

Enfin, le SPP a aussi pour bénéfice non médical individuel indirect de faciliter l'accès aux dispositifs de **réparation financière** en cas de survenue ultérieure d'un problème de santé lié à l'exposition à l'amiante. Comme pour le SPP, l'accès aux dispositifs de réparation nécessite une démarche volontaire de la part de la personne ou de ses ayants droit, ce qui implique de connaître d'une part son exposition et le rôle possible de celle-ci dans la survenue d'une pathologie, et d'autre part l'existence des dispositifs. Le fait de bénéficier du SPP facilite donc l'accès à la réparation puisqu'à la fois la personne et son médecin seront informés de l'exposition, de ses risques et des dispositifs de réparation. Cela est confirmé par l'étude expérimentale SPP-A, menée de 2002 à 2005 à la demande de la CNAMTS et de la DGT dans quatre régions : une déclaration de maladie professionnelle a été faite par 8,7 % des sujets inclus dans l'expérimentation, ce pourcentage se montant à 15,4 % parmi ceux qui ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique ; la très grande majorité de ces demandes ont fait l'objet d'une acceptation, puisque seulement 6,9 % ont été refusées, la plupart pour non-respect des conditions prévues aux tableaux de maladies professionnelles [12]. Le Fiva, de son côté, indique dans son huitième rapport d'activité que 6 563 nouveaux dossiers de victimes ont été répertoriés en 2008 [13].

Concernant l'accès aux dispositifs de réparation financière, il faut souligner que la plupart des médecins traitants, en première ligne de la prise en charge des patients, ignorent la possibilité d'une étiologie potentielle des cancers du poumon liée à l'amiante chez leurs patients, ainsi que les formalités à accomplir pour une demande de maladie professionnelle,

comme l'a montré une récente étude dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur [14]. Cette méconnaissance a de lourdes conséquences sur les chances d'une indemnisation, puisque le médecin est habituellement l'informateur privilégié de son patient, et que le certificat médical indispensable pour une demande de maladie professionnelle ou d'indemnisation par le Fiva doit être établi par le médecin. Par ailleurs, lorsque le patient fait la démarche, l'instruction du dossier de maladie professionnelle ou d'indemnisation par le Fiva est facilitée puisque la réalité de l'exposition a déjà été établie.

Le fait de bénéficier d'un SPP augmente donc beaucoup les chances d'indemnisation pour une personne ayant été exposée et présentant un problème de santé lié à l'amiante. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée pour analyser ce point, on peut faire l'hypothèse que l'existence du SPP « Amiante » a certainement contribué à la forte augmentation du nombre de pathologies dues à l'amiante indemnisées, observée depuis une décennie (cf. plus loin).

Un autre bénéfice potentiel concerne la **cessation anticipée d'activité**, ouverte dès l'âge de 50 ans aux personnes atteintes de maladies professionnelles liées à l'amiante. Le bien-fondé de ce dispositif n'a fait, à ma connaissance, l'objet d'aucune étude, bien qu'il soit vraisemblable que, pour les pathologies invalidantes accompagnées d'un pronostic péjoratif, il soit bénéfique en termes de santé et sans doute en termes psychologiques. Il serait nécessaire de mettre en place des études spécifiques pour analyser cette question, en soulignant que de telles études seraient méthodologiquement complexes si on veut mettre en évidence un bénéfice spécifique de cette mesure chez des sujets atteints d'une pathologie, en raison notamment de nombreux facteurs de confusion potentiels.

Un autre bénéfice non médical à visée individuelle du SPP est donc de faciliter l'accès aux dispositifs de réparation.

Objectifs non médicaux collectifs

Les bénéfices collectifs non médicaux découlent largement des bénéfices individuels.

Visibilité sociale

Le premier bénéfice collectif non médical généré par le SPP est la visibilité sociale du problème de l'amiante. Il existe en effet un hiatus très important entre les données issues de la littérature scientifique qui recueillent un large consensus, et celles des organismes chargés officiellement des problèmes de la santé au travail et de leur prise en charge. Les données issues de ces derniers font apparaître une forte sous-estimation du risque amiante.

Ainsi, en 2003, moins de 3 000 personnes bénéficiaient du SPP pour l'amiante alors que près d'un salarié sur 4 (et un artisan sur 2) a été exposé à l'amiante au cours de sa carrière professionnelle [8, 9, 11]. Comme on l'a indiqué, aucune statistique officielle n'est disponible, mais il semble que ce chiffre ait peu évolué depuis. Ces différences sont dues à la fois aux difficultés à faire reconnaître une exposition ou une pathologie professionnelle liées à des démarches difficiles comme au manque d'informations sur ces dispositifs, malgré l'obligation légale des CPAM d'informer les personnes potentiellement exposées rappelée plus haut. L'information individuelle reçue lors de l'accès au SPP devrait donc contribuer à l'utilisation des dispositifs de réparation, et ainsi à la visibilité du problème de l'amiante.

Rappelons que, dans le système de gestion des risques professionnels, la prévention repose largement, à travers les cotisations, sur la morbidité reconnue. Accroître la visibilité des expositions professionnelles reconnues à des cancérogènes et celle des pathologies professionnelles contribue donc indirectement à l'amélioration de la prévention.

Dans cette optique, il est intéressant de souligner que le nombre de cas de cancers du poumon indemnisés, qui était très faible voici environ une décennie [15], augmente

régulièrement depuis, puisque de 458 en 1999, il était de 808 en 2004 et de 1161 en 2006³ portant ainsi de 27 % à 66 % la proportion du nombre estimé de cas de cancer du poumon indemnisés. De même, le Fiva enregistre environ 8 à 10 000 nouvelles demandes chaque année. Il est clair que cette tendance à une meilleure indemnisation des victimes de l'amiante est à mettre largement au compte d'une visibilité sociale accrue des risques, comme le montre indirectement le fait que, pour les cancers d'origine professionnelle induits par d'autres agents cancérigènes, on observe par contraste une quasi-stagnation du nombre des indemnisations, alors même que leur sous-indemnisation est très importante. La connaissance des risques liés à l'amiante, qui s'est largement répandue auprès du public, du corps médical et des pouvoirs publics en est très certainement la cause, alors que la connaissance d'autres risques reste trop méconnue. Le développement du SPP auprès d'un plus grand nombre de bénéficiaires potentiels est certainement un élément qui contribuerait à augmenter encore la visibilité sociale du problème de l'amiante, et par là même celle, plus générale, des cancers d'origine professionnelle.

Dans cette optique, il serait certainement important de relayer au mieux et à diverses échelles institutionnelles (pouvoirs publics, corps médical, partenaires sociaux...) et territoriales les données issues du SPP, qui peuvent constituer notamment à l'échelle locale (municipalités, départements) et régionale un support mobilisateur intéressant.

Un objectif non médical à visée collective du SPP est donc d'améliorer la visibilité sociale du problème de l'amiante et celle de l'ensemble des cancers d'origine professionnelle.

Équilibre des comptes de l'Assurance maladie

Il faut considérer que la prise en charge financière des soins médicaux pour les pathologies non reconnues comme maladies professionnelles est assurée par la branche maladie de la Sécurité sociale, alimentée par les cotisations des salariés et des employeurs, alors que c'est la branche AT-MP, financée uniquement par les employeurs, qui assure la prise en charge des maladies professionnelles. La sous-indemnisation des maladies d'origine professionnelle est donc à l'origine d'une situation qui est non seulement inéquitable, mais qui de plus déséquilibre les comptes de l'Assurance maladie au détriment des salariés. La commission instituée par l'article L. 176-2 du code de la Sécurité sociale, chargée de remettre régulièrement au parlement et au gouvernement un rapport évaluant le coût réel, pour la branche maladie, de la sous-déclaration des accidents du travail et des maladies professionnelles, estime qu'un coût situé dans une fourchette de 222 M€ à 563 M€, hors dépenses d'indemnités journalières, pour l'ensemble des cancers (dont la très grande majorité sont des cancers induits par l'exposition à l'amiante) pris en charge en 2005 par la branche maladie de la Sécurité sociale, « *peut être légitimement considéré comme engagé au titre des risques professionnels* » [16]. Ainsi, le SPP, qui, on l'a vu, concourt à améliorer l'accès aux dispositifs de réparation pour les personnes atteintes d'une pathologie liée à l'amiante, est un des éléments qui permettrait un meilleur équilibre des comptes de l'Assurance maladie.

Un objectif non médical à visée collective du SPP est donc de contribuer à un meilleur équilibre des comptes de l'Assurance maladie.

Un aspect différent de l'impact financier du SPP concerne les modalités de la surveillance médicale au cours du suivi, qui pourraient induire une surconsommation d'examens. On dispose de très peu de données permettant de vérifier si un tel effet existe effectivement. À ma connaissance, la CNAMTS, qui prend en charge ces examens pour les sujets relevant du régime général, n'a jamais réalisé d'étude à ce sujet, bien qu'elle dispose maintenant d'un important recul pour de nombreux bénéficiaires du dispositif. Les données recueillies lors de

³ Source : CNAM-TS DRP, mars 2009.

l'inclusion dans les programmes SPP-A et Espri ne permettent pas d'en juger, car les examens réalisés à cette occasion ont été prescrits dans le cadre du SPP, et seul un suivi à long terme des sujets inclus dans un SPP pourrait apporter des informations utiles dans ce sens. Il faut souligner les difficultés méthodologiques de telles études, notamment car les sujets concernés et leur médecin sont normalement tenus de respecter les modalités de suivi médical s'ils veulent bénéficier de la prise en charge financière des examens. Je signale que les programmes expérimentaux Spirale et Espri ont mis en place un dispositif d'évaluation du suivi qui comprend notamment l'analyse des examens réalisés identifiés dans les bases de données de l'Assurance maladie.

Amélioration des connaissances épidémiologiques

Le SPP doit aussi pouvoir contribuer aux activités de surveillance des risques professionnels, en améliorant les connaissances sur les circonstances des expositions, sur les métiers et les secteurs particulièrement touchés, grâce au recueil des historiques professionnels et d'exposition qu'il permet. Il est en effet indispensable de disposer, couplé au SPP, d'un recueil de données descriptives fines concernant l'exposition sur une vie entière (période, durée, tâches spécifiques, métiers et secteurs d'activité...).

De telles données permettent de documenter, à l'échelle de la population, les circonstances d'exposition et ainsi de guider en amont la prévention. Les données descriptives provenant de l'étude Espaces, première expérimentation de SPP à l'échelle populationnelle, ont permis, à l'époque, de donner pour la première fois une image précise concernant les métiers et les secteurs exposés à l'amiante parmi les salariés retraités en France [8] ; ces données ont été actualisées par le programme Spirale [11] et étendues aux artisans retraités grâce au programme Espri [9].

Les cohortes longitudinales constituées à partir des personnes ayant bénéficié d'un SPP contribueront quant à elles à apporter des réponses à diverses questions scientifiques qui restent ouvertes, telles que les effets à long terme de l'amiante sur les cancers du larynx et du colon, le devenir des plaques pleurales et des nodules pulmonaires isolés, ou les relations entre asbestose et risque de cancer. Actuellement, les cohortes ARDCO et SPPAmi2, issues de l'expérimentation menée dans quatre régions, sont en cours de suivi et ont déjà donné de premiers résultats ; les cohortes Spirale et Espri ont été constituées.

Enfin, en termes d'évaluation, un suivi des bénéficiaires du SPP des cohortes Spirale et Espri a déjà été mis en place dans les bases de données de l'Assurance maladie afin de mieux éclairer les enjeux de ce dispositif en termes de bénéfices médicaux et sociaux.

Pour conclure cette partie concernant les connaissances épidémiologiques, il faut rappeler qu'actuellement il n'existe aucune statistique systématique sur les SPP demandés et acceptés, alors même que ce dispositif fait l'objet d'une prise en charge médico-administrative ; un recueil et une analyse régulière de données sur le SPP à différents échelons territoriaux (départemental, régional et national) sont indispensables pour évaluer régulièrement ce dispositif.

Un objectif non médical à visée collective du SPP est de contribuer à l'amélioration des connaissances épidémiologiques.

Impact psychologique

L'impact psychologique défavorable de l'annonce d'une exposition passée à l'amiante a parfois été mis en avant pour mettre en cause le principe même du SPP. Il s'agit en effet de découvrir une exposition à l'amiante pour des sujets dont la plupart sont *a priori* non demandeurs d'informations concernant les expositions potentiellement dangereuses qu'ils auraient pu subir. L'annonce d'une exposition passée à un cancérigène comme l'amiante peut avoir des conséquences psychologiques défavorables en termes d'anxiété, alors même

que la grande majorité des personnes exposées l'a été à des niveaux faibles et ne développera jamais de pathologie liée à l'amiante, et que le bénéfice en terme de réduction de morbidité ou mortalité d'une prise en charge médicale des personnes ayant été exposées à l'amiante n'est pas établi.

Cependant, les rares travaux empiriques qui ont étudié ce problème ne confirment pas son importance. Une récente étude finlandaise associée à un dépistage par tomodensitométrie de pathologies respiratoires chez des sujets exposés à l'amiante montre au contraire une réduction significative de l'anxiété après l'examen, et qu'un an après celui-ci on n'observe pas de différence pour les variables psychologiques entre ceux pour lesquels les résultats ont été donnés immédiatement et ceux pour lesquels des examens complémentaires ont été nécessaires en raison de résultats positifs ; les auteurs concluent que la procédure de suivi a été bien acceptée et n'a pas généré à long terme d'anxiété excessive ni d'autres effets psychologiques négatifs [17]. Une revue de littérature montre que quelques cas d'état de stress posttraumatique ont été rapportés, mais ils ont été observés principalement chez des collègues de patients décédés de mésothéliome. La majorité des travaux publiés mettent en évidence des effets psychologiques modérés chez les sujets informés, qui se manifestent essentiellement sous la forme de réactions anxieuses. Il apparaît que les réactions psychologiques et la perception du risque dépendent plus du fait d'avoir été exposé à l'amiante que du fait d'être malade, et que les sujets exposés ont des manifestations plus importantes devant une perturbation de leur état de santé, même sans lien avec l'amiante [18].

Deux programmes français de SPP ont tenté d'évaluer l'impact psychologique de cette procédure.

- Le programme expérimental SPP-A incluait en Normandie un volet sur ce thème, basé sur l'échelle « *Psychological Consequences Questionnaire* » (PCQ). Seuls les résultats de la passation de ce questionnaire au moment de l'inclusion ont été rapportés. Ils montrent que le score est plus fréquemment défavorable chez les sujets qui ont été exposés à l'amiante (qu'il s'agisse d'une autoévaluation ou du résultat de l'expertise des expositions) que chez les non-exposés, ainsi que chez les sujets qui pensent que l'amiante entraîne des conséquences graves pour la santé, notamment des cancers [19]. On ne sait pas si les sujets ont été suivis pour l'aspect psychologique au-delà de l'inclusion, comme cela avait été prévu dans le protocole initial, ce qui ne permet pas de juger de la persistance de troubles à long terme chez les sujets ayant un score défavorable. Les résultats rapportés sont cohérents avec la littérature internationale : les personnes ayant été exposées sont plus inquiètes que les autres, ceci d'autant plus qu'elles pensent que l'amiante est dangereux pour la santé.
- Une post-enquête auprès des participants de la phase expérimentale du programme Spirale a montré que 92 % se déclarent non surpris par l'annonce de l'exposition, et que seuls 2 % se déclarent très inquiets. De même, aucun signalement de troubles psychologiques n'est revenu des centres d'exams de santé, qui ont reçu environ 4 000 personnes dans le cadre du SPP.

En définitive, tous les travaux scientifiques soulignent que les conséquences psychologiques du SPP sont très limitées et vraisemblablement du même ordre d'importance que pour tous les dépistages. Au moment de la prise de contact avec les sujets, il semble que le fait d'être informé qu'on a pu être exposé suscite de l'inquiétude chez un nombre limité de sujets mais que la prise en charge par un programme de SPP a un effet rassurant, même lorsque des anomalies nécessitant des investigations complémentaires sont détectées, et que l'éventuel effet anxiogène s'estompe rapidement avec le temps. La qualité de l'information initiale donnée aux personnes contactées est certainement un aspect important, qu'il s'agisse de l'information lors du contact initial et sans doute encore plus lors des étapes suivantes, quand le rôle des médecins peut être déterminant.

Il faut souligner que les données disponibles sur le sujet de l'impact psychologique sont très parcellaires. On ne dispose notamment, à ma connaissance, d'aucune étude concernant l'impact psychologique potentiel associé aux conséquences « sociales » potentielles (demande de bénéficier d'une indemnisation ou d'autres dispositifs) de la découverte d'une pathologie à l'occasion du SPP, bien qu'on n'ait pas de raison de penser que cet impact pourrait être différent que la découverte d'une pathologie ouvrant droit à un bénéfice ait lieu à l'occasion d'un SPP ou dans d'autres circonstances. Finalement, malgré les éléments montrant un effet psychologique très modéré, il pourrait être utile de prévoir dans les programmes de SPP la mise en place d'un soutien spécifique pour les quelques personnes qui présenteraient des difficultés psychologiques, comme le recommandent les auteurs de l'étude SPP-A.

Il faut également mettre le problème de l'impact psychologique potentiel du SPP en perspective avec les pratiques pendant la période d'activité professionnelle. En effet, les salariés exposés à l'amiante sont soumis à la « surveillance médicale spéciale des salariés exposés à l'amiante » ; il s'agit d'une obligation de l'employeur et du médecin du travail qui concerne le plus souvent, comme dans le cas du SPP, des personnes qui ne présentent pas d'altération de la santé, qui sont donc informées de leur exposition et des risques pour la santé alors que la plupart ignoraient leur exposition avant que le médecin du travail les en informe. On peut faire l'hypothèse que, pour une procédure identique de suivi médical, l'impact psychologique induit dans un contexte post-professionnel (période d'inactivité) sera le même que celui induit lors du contexte professionnel (période d'activité). Ce même parallèle peut être fait pour l'obligation de remise d'une attestation d'exposition par l'employeur au moment du départ à la retraite (bien que cette obligation soit peu suivie dans les faits). **On peut donc être surpris que le problème d'un éventuel effet psychologique négatif ne soit évoqué que pour le SPP, alors qu'il ne semble pas être mis en cause dans le cadre de la médecine du travail, qui lui découle d'une procédure réglementaire obligatoire, alors que le SPP repose sur une démarche volontaire des personnes.**

Enfin, il faut rappeler que le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, consulté à propos de Spirale sur l'aspect éthique d'une procédure active d'identification de personnes ayant été exposées, souligne dans sa réponse déjà citée plus haut que « *le bénéfice en terme de reconnaissance facilitée des maladies professionnelles et d'information des retraités dépasse les aspects négatifs, et que, s'il y avait un problème éthique, il résiderait dans l'indifférence vis-à-vis des retraités exposés* ».

Références bibliographiques

- 1- Arrêté du 28 février 1995, JORF, n°69, 22 mars 1995, p. 4474.
- 2- Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Expertise collective Inserm, Éditions Inserm, 1997.
- 3- « Surveillance épidémiologique des effets de l'exposition à l'amiante : actualités françaises », BEH, numéro thématique 41-42, 23 octobre 2007.
- 4- Amiante : quelle indemnisation pour les victimes ?, rapport d'information n°301 (2004-2005) de M. Gérard Dériot, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 15 avril 2005, Paris, Sénat, 2005.
- 5- Rapport d'information de la commission des affaires sociales sur la prise en charge des victimes de l'amiante, Assemblée nationale, 18 novembre 2009.
- 6- Rapport de la Mission d'information sur les risques et les conséquences de l'exposition à l'amiante, Assemblée nationale, 22 février 2006.
- 7- Goldberg (M.), Banaei (A.), Goldberg (S.), Auvert (B.), Luce (D.), Guéguen (A.), Past occupational exposure to asbestos among men in France, *Scand J Work Environ Health*, 2000, 26:52-61.
- 8- Imbernon (E.), Goldberg (M.), Spyckerelle (Y.) et al., Enquête pilote ESPACES : identification et suivi médical post-professionnel des salariés retraités ayant été exposés à l'amiante. Place et rôle des centres d'examen de la santé des CPAM, Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, avril 2001.
- 9- Rolland (P.), Homere (J.), Programme de surveillance post-professionnelle des artisans ayant été exposés à l'amiante (Espri), rapport intermédiaire de la phase pilote, période septembre 2005, InVS, février 2007.
- 10- Loi de financement de la Sécurité sociale 2005-1579 du 19 décembre 2005.
- 11- Spirale. Surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés, rapport intermédiaire de la phase pilote (2^e vague), Inserm Unité 687, juin 2009.
- 12- Suivi post-professionnel Amiante. Étude expérimentale, rapport final, février 2007.
- 13- Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante – Fiva, 7^e rapport d'activité au parlement et au gouvernement, année 2007 <http://www.fiva.fr/pdf/rapport-fiva-07.pdf>, 8^e rapport d'activité au parlement et au gouvernement, année 2008 <http://www.fiva.fr/pdf/rapport-fiva-2008.pdf>.
- 14- Verger (P.), Arnaud (S.), Ferrer (S.), Iarmarcovai (G.), Saliba (M.-L.), Viau (A.), Souville (M.), Inequities in reporting asbestos-related lung cancer: influence of smoking stigma and physician's specialty, workload and role perception, *Occup Environ Med*. 2008;65:392-7.
- 15- Imbernon (E.), Estimation du nombre de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels, InVS, 2002.
- 16- Rapport de la commission instituée par l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale, juin 2005. http://www.securite-sociale.fr/communications/rapports/diricq/05_diricq.pdf.
- 17- Vierikko (T.), Kivistö (S.), Järvenpää (R.), Uitti (J.), Oksa (P.), Virtema (P.), Vehmas (T.), "Psychological impact of computed tomography screening for lung cancer and occupational pulmonary disease among asbestos-exposed workers", dans *European Journal of Cancer Prevention*, 2009,18:203-206.
- 18- Maurel (M.), Berna (V.), Letourneux (M.), Paris (C.), Exposition professionnelle ancienne à l'amiante. Conséquences psychologiques de la surveillance médicale et de l'information sur les risques pour la santé, *Arch Mal Prof Env*. 2006;67:7-13.
- 19- Maurel (M.), Stoufflet (A.), Thorel (L.), Berna (V.), Gislard (A.), Letourneux (M.), Pairon (J.-C.), National Network of Asbestos Post-Exposure Survey, Paris C. Factors associated with cancer distress in the Asbestos Post-Exposure Survey (APEXS). *Am J Ind Med*. 2009;52:288-96.

3 Session 3. Quels sont les outils pour le suivi post-professionnel, leurs modalités de réalisation, leurs performances, leurs limites et leurs bénéfices/risques

Modérateurs : Pr Jacques FRIJA, Pr Étienne LEMARIÉ

3.1 Examen clinique et épreuves fonctionnelles respiratoires

Pr Edmond CHAILLEUX

Professeur des Universités – Praticien hospitalier, Service de Pneumologie, CHU de Nantes

Méthodes

La revue de la littérature réalisée pour répondre aux questions posées repose sur une interrogation de la base de données PubMed en croisant le mot « *asbestos* » avec les termes « *dyspnea* », « *cough* », « *chest pain* », « *crackles* », « *digital clubbing* » et « *lung function* », complétée par l'analyse de la bibliographie associée aux revues générales existantes. Une attention particulière a été portée aux recommandations les plus récentes des sociétés savantes américaines ^(1, 2).

Examen clinique

L'interrogation des sujets vus en dépistage comporte, après le *curriculum laboris* et la recherche d'un tabagisme actuel ou ancien, avec sa quantification en termes de durée et d'intensité, l'analyse des signes fonctionnels, ressentis par les sujets. Une dyspnée, une toux, des douleurs peuvent révéler un cancer pulmonaire ou pleural, ou une pleurésie bénigne. Ce type de découverte n'entre cependant pas dans le cadre strict du dépistage, et la discussion portera essentiellement sur la valeur diagnostique de ces symptômes dans la fibrose pulmonaire et pleurale asbestosique.

La **dyspnée** est un symptôme fréquent dans les enquêtes chez les sujets exposés à l'amiante, allant de 19 % dans le programme de dépistage Espri, visant à repérer les artisans retraités exposés ⁽³⁾, jusqu'à 73 % (21 % en prenant pour critère la marche normale) dans une cohorte de calorifugeurs nord-américains ⁽⁴⁾.

La dyspnée est un signe classique de fibrose pulmonaire. Dans l'étude des calorifugeurs nord-américains ⁽⁴⁾, le risque de décès à 10 ans par asbestose était multiplié par 2,7 en cas de dyspnée à la marche normale, et par 6,9 en cas de dyspnée à son propre pas. Des lésions d'asbestose vues seulement au scanner s'accompagnent d'un score de dyspnée plus élevé ⁽⁵⁾. Dans une cohorte faisant partie du *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) ⁽⁶⁾, la dyspnée à la marche normale était présente chez 22 %. Un déficit ventilatoire restrictif était observé de façon plus fréquente en cas de dyspnée (OR 2,6 ; IC 2,0-3,3). Un suivi longitudinal de cette cohorte montre la variabilité des symptômes rapportés ⁽⁷⁾ : sur les 133 patients (31 %) signalant une dyspnée à un moment quelconque de la surveillance, le symptôme était constant chez 66 (15 %), apparaissait au cours du suivi pour 43 (10 %), disparaissait chez 24 (6 %). L'apparition de la dyspnée au cours de la surveillance était un prédicteur significatif d'un déclin accéléré de la CVF.

La responsabilité des lésions pleurales dans la dyspnée a été étudiée par Jarvholm en Suède ⁽⁸⁾, qui a comparé 130 sujets avec plaques à la radio mais sans autre anomalie et sans antécédents cardiaques à 1 103 sujets exposés sans plaques : la dyspnée, étudiée par questionnaire, était notée chez 28,5 % des patients avec plaques, contre 16,7 % des témoins, et au moins de stade II (marche normale avec personne du même âge) chez 9,3 % vs 4,1 %. La dyspnée à la marche rapide était présente chez 46 % de 1 211 travailleurs exposés (installation d'équipements thermiques et de climatisation) ⁽⁹⁾, (et à la marche normale avec des gens de son âge chez 17 %), avec une fréquence plus élevée en cas de

plaques pleurales mises en évidence par radiographie (OR 1,6 IC ; 1,17-2,10) et encore plus en cas d'épaississements diffus (OR 2,72 IC ; 1,60-4,74). Après prise en compte des opacités parenchymateuses, de l'âge, du tabagisme et des antécédents, ce lien disparaissait cependant. La dyspnée était présente chez 95 % des 64 sujets avec épaississement pleural diffus vus en expertise à Londres ⁽¹⁰⁾, et classée comme modérée à sévère chez 74 %. Dans une étude de 828 anciens travailleurs d'une usine d'amiante-ciment au Brésil ⁽¹¹⁾, étudiés par scanner haute résolution (9 % d'asbestose, 30 % d'épaississements pleuraux), la dyspnée à la marche normale est retrouvée chez 11,8 % des sujets, et de façon plus fréquente en cas d'épaississement pleural en plaques ou diffus (OR 1,30 ; IC 1,24-2,09), mais pas d'asbestose. Dans une étude multicentrique rétrospective française ⁽¹²⁾ destinée à analyser les critères de définition radiologique des épaississements diffus, chez 287 patients avec lésions pleurales, la fréquence de la dyspnée était de 54,6 % chez des patients avec comblements des angles costo-phréniques, contre 34,5 % chez les patients avec plaques pleurales, la différence n'étant cependant plus significative après exclusion des sujets avec anomalies évocatrices d'asbestose.

L'existence d'une dyspnée chez les sujets avec fonction respiratoire normale apparaît augmenter le risque de décès par maladie cardiaque ischémique dans une cohorte prospective de 1 725 travailleurs de chantiers navals ⁽¹³⁾.

La dyspnée, bien que liée aux lésions pulmonaires et pleurales dues à l'amiante, et en particulier aux épaississements pleuraux diffus, est un symptôme fréquent, et peu spécifique. Il est en particulier influencé par le tabagisme ⁽⁶⁾, et lié aux lésions d'emphysème en TDM ⁽⁵⁾. Sa quantification par les échelles dérivées du questionnaire du MRC doit logiquement faire partie de l'examen médical.

L'exposition à l'amiante semble augmenter la fréquence de la **toux** et de l'**expectoration**. Celle-ci est deux fois plus fréquente chez des mineurs d'amiante finlandais par rapport à des témoins non exposés, avec un risque relatif de 2,2 et de 4,4 pour les plus exposés ⁽¹⁴⁾. La toux productive est 4 à 5 fois plus fréquente chez des ouvriers de la construction exposés à l'amiante et présentant des plaques à la radio que chez des témoins non exposés ⁽¹⁵⁾. Les données nationales suédoises sur les travailleurs du secteur de la construction montrent qu'une exposition intense à la laine de verre, à l'amiante et à la silice dans l'année précédent l'examen augmente la fréquence de la toux dans la même proportion que le tabagisme ⁽¹⁶⁾. Dans la cohorte CARET ⁽⁶⁾, composée de 816 sujets (83 % de fumeurs ou ex-fumeurs), dont 33 % avec signes d'asbestose et 48 % d'épaississements pleuraux (radiographie), interrogés par un questionnaire standardisé (ATS), la toux était signalée par 27 % des sujets et l'expectoration par 38 %, et plus fréquemment chez les fumeurs (respectivement 43 % et 54 %). Ces symptômes étaient associés à une réduction de 2 à 8 % de la CVF et du VEMS. Comme la dyspnée, ils apparaissent variables au cours du suivi ⁽⁷⁾. Dans l'étude des anciens travailleurs d'une usine d'amiante-ciment au Brésil ⁽¹¹⁾, la bronchite chronique est présente chez 16,8 %, et plus fréquemment chez les fumeurs. Elle est également liée aux paramètres d'exposition à l'amiante et plus fréquente en cas d'épaississement pleural (OR 1,56 (1,00-2,42)). Dans l'étude d'Ameille ⁽¹²⁾, la fréquence de l'expectoration chronique était de 35,3 % chez des patients avec comblements des angles costo-phréniques, contre 18,8 % chez les patients avec plaques pleurales. Dans le programme Espri ⁽³⁾, la toux était rapportée par 23 % des sujets, l'expectoration par 16 % et la bronchite chronique par 8 %.

Comme la dyspnée, la toux et l'expectoration sont des symptômes fréquemment rapportés, et influencés par le tabagisme comme par l'inhalation de poussières et d'irritants. Malgré les liens rapportés avec l'exposition à l'amiante et les lésions pleurales, leur spécificité reste très faible dans le cadre du dépistage.

Les épanchements pleuraux, bénins et malins, sont une cause classique de **douleurs thoraciques**. L'implication de la fibrose pleurale dans leur apparition est une question plus complexe.

Miller ⁽¹⁷⁾ rapporte les observations de 4 patients souffrant de douleurs pleurales invalidantes, durant depuis au moins huit ans, pour des lésions allant de simples plaques à un

épaississement diffus. Fielding ⁽¹⁸⁾ rapporte les observations de 4 patients ayant été traités par pleurectomie pour des douleurs incomplètement calmées par les opiacés, 3 ayant un épaississement pleural diffus, mais l'un de simples plaques. Dans l'étude de Jarvholm ⁽⁸⁾, une douleur thoracique sourde était décrite avant la radio par 19,2 % des patients avec plaques contre 17 % chez les sujets sans plaques. Les proportions pour les douleurs thoraciques soudaines et aiguës étaient respectivement de 3,1 % et 6,3 %. Ces différences ne sont pas significatives. Dans l'étude de Broderick ⁽⁹⁾, une douleur thoracique est retrouvée chez 3,5 % des sujets et de façon plus fréquente chez ceux avec épaississement diffus (OR 4,53 ; IC 1,69-10,99), en particulier en cas de comblement d'un cul-de-sac pleural (le lien avec l'épaississement diffus disparaissant en régression multiple après prise en compte des opacités parenchymateuses, de l'âge, du tabagisme et des antécédents). Chez les 64 sujets avec épaississement pleural diffus vus en expertise à Londres ⁽¹⁰⁾, la douleur thoracique était présente chez plus de la moitié, intermittente chez la plupart mais constante chez 9 %. Une étude australienne ⁽¹⁹⁾ a étudié spécifiquement l'association entre douleurs thoraciques et lésions bénignes pleurales ou pulmonaires à la radiographie chez 1 280 sujets exposés. Les sujets remplissaient avant la radiographie un questionnaire standardisé destiné au diagnostic des maladies coronariennes (questionnaire de Rose) ; 43 % répondaient positivement à la question : « avez-vous jamais ressenti une douleur ou une gêne dans la poitrine ; avez vous jamais ressenti une pression ou une pesanteur ? ». Une association significative était retrouvée entre les douleurs d'allure angineuse (médio-thoraciques constrictives à l'effort) et la présence de lésions pleurales et parenchymateuses liées à l'amiante : ces douleurs étaient retrouvées chez 25 % des patients avec plaques, contre 10 % chez ceux sans plaques. Les douleurs non angineuses étaient plus fréquentes chez les sujets avec anomalies parenchymateuses. Dans l'étude multicentrique française ⁽¹²⁾ destinée à analyser les critères de définition des épaississements diffus, la fréquence des douleurs thoraciques était de 42,4 % chez des patients avec complements des angles costo-phréniques, contre 18,5 % chez les patients avec plaques pleurales. Après exclusion des sujets avec anomalies évocatrices d'asbestose, la différence reste significative (45,5 % vs 19,2 %).

La responsabilité des épaississements pleuraux diffus apparaît certaine dans la manifestation de douleurs, mais reste plus discutable pour les plaques pleurales. Les douleurs thoraciques sont fréquentes dans la population générale et de causes très diverses. Les douleurs de type coronarien sont en général non prises en compte dans les études de sujets exposés, comme dans l'étude Espri ⁽³⁾, contrairement à l'étude de Mukherjee ⁽¹⁹⁾. L'interprétation des résultats de cette dernière étude doit également se faire en référence aux publications montrant une association entre les calcifications coronaires et aortiques avec les calcifications pleurales ⁽²⁰⁾, et l'augmentation du risque de décès par maladie cardiaque ischémique associée à l'altération de la fonction respiratoire, comme à l'asbestose ⁽¹³⁾.

L'intérêt de la recherche de fins **crépitan**s pour le dépistage d'une fibrose asbestosique débutante a été étudié chez 270 travailleurs d'une manufacture d'amiante, comparés à 222 témoins appariés selon l'âge ⁽²¹⁾. Des crépitans fins aux deux bases étaient entendus chez 32,2 % des travailleurs de l'amiante contre 4,5 % chez les témoins ($p < 0,01$). La présence de crépitans était corrélée à la durée de l'exposition, et survenait avant que des anomalies soient visibles à la radiographie. Il y avait un très bon agrément interobservateur, et un agrément étroit entre auscultation et enregistrements. L'intérêt de l'auscultation par un technicien entraîné pour détecter l'asbestose (avec établissement d'un score quantitatif) a été étudié chez 386 sujets exposés à l'amiante (manufacture de papiers et matériaux d'isolation, chantiers navals) ⁽²²⁾. L'asbestose définie sur des critères cliniques, physiologiques (CV, DLCO < 80 %) et radiographiques (profusion 1/2 ou plus), ($n = 11$) était présente chez 2,8 % de la population, mais chez 8,6 % de ceux exposés au moins vingt-cinq ans. Des crépitans de score significatif étaient notés chez 2,5 % des sujets. Le technicien a identifié les 4 sujets pour lesquels le diagnostic était le plus certain, et 6 des 11 sujets classés comme asbestose sur au moins 3 critères (sensibilité de 55 %, spécificité de 93 %). Des crépitans inspiratoires bilatéraux étaient retrouvés chez 22 des 27 patients avec

asbestose (définie par profusion radiologique 1/1 et +) dans une étude sur des travailleurs de l'amiante-ciment et de l'amiante textile, contre 1 seul des 25 sans asbestose définie ⁽²³⁾. La présence de crépitants était corrélée au taux de neutrophiles du lavage alvéolaire. Dans une des premières études utilisant le scanner haute résolution chez des ouvriers des chantiers navals et de la construction ⁽²⁴⁾, la présence des râles, notée chez seulement 14 des 100 sujets étudiés, n'était pas corrélée avec le score de probabilité d'asbestose au scanner. Dans un travail étudiant la valeur des crépitants entendus à l'auscultation, et précisés par une analyse informatique des sons pulmonaires ⁽²⁵⁾, des crépitants inspiratoires tardifs étaient trouvés aussi bien à l'auscultation qu'à l'enregistrement chez l'ensemble des 21 sujets avec profusion radiologique > 1/0 à la radiographie. L'auscultation notait des crépitants non caractéristiques chez 1 seul des 13 témoins non exposés, et à l'enregistrement chez 3 d'entre eux. Chez 32 sujets avec score radiologique ≤ 1/0 ; des crépitants étaient présents chez 7 à l'auscultation, et détectés chez 14 par analyse automatique des sons pulmonaires. Le scanner haute résolution mettait en évidence dans ce groupe des opacités interstitielles chez 13 patients, dont 11 avaient des crépitants révélés par l'enregistrement. Dans une cohorte de 2 609 calorifugeurs nord-américains ayant eu un bilan clinique entre 1981 et 1983 ⁽⁴⁾, des râles étaient notés chez 45,8 %. Le risque de décès à 10 ans par asbestose était 4 fois plus élevé en cas de mise en évidence de râles, d'hippocratisme digital ou de cyanose. Une étude française ⁽²⁶⁾ a étudié par scanner haute résolution 170 travailleurs d'une ancienne usine de fabrication d'engrais, exposés de façon intermittente lors de travaux de réfections annuels. L'auscultation retrouvait des crépitants aux bases chez 21 %. Des plaques pleurales étaient mises en évidence par le scanner chez 66,5 %, et des images nodulaires ou linéaires parenchymateuses chez 21 %. Les crépitants étaient plus fréquents chez les patients avec des anomalies pleurales ou parenchymateuses, et significativement liés à la durée et à l'intensité de l'exposition. Cependant, ces liens devenaient non significatifs quand l'âge et les antécédents d'insuffisance cardiaque étaient inclus dans l'analyse multivariée.

Dans 164 cas d'asbestose certifiés par le *London Pneumoconiosis Medical Panel* de 1968 à 1974 ⁽²⁷⁾, l'**hippocratisme digital** était présent dans 43 % des cas lors du diagnostic, avec une corrélation significative avec le score de profusion et la TLCO (54,5 % théor vs 63,2 %, $p < 0.01$). L'hippocratisme apparaît être le signe d'une maladie plus sévère, avec une progression radiologique plus fréquente (54 % vs 21 %, $p < 0.01$) et une mortalité plus élevée, en particulier par cancers. Dans la cohorte des calorifugeurs nord-américains ⁽⁴⁾, un hippocratisme était noté chez 27,2 % des sujets, et associé à une augmentation du risque de décès à 10 ans par asbestose. Dans une étude de 731 sujets ayant été exposé essentiellement à l'arsenal de Devonport en Grande-Bretagne ⁽²⁸⁾, les sujets avec asbestose ayant été exclus, le pourcentage de patients avec hippocratisme était de 30 % dans les cas de mésothéliome ($n = 77$), 17 % dans les cas de pachypleurite pleurale diffuse ($n = 108$) et de 12 % pour les patients avec uniquement des plaques pleurales ($n = 546$). Les râles crépitants fins de seconde partie d'inspiration apparaissent comme des signes précoces et relativement spécifiques de fibrose, qu'il semble logique de rechercher par l'examen clinique quand l'exposition est compatible avec l'apparition d'une asbestose. Il en est de même pour l'hippocratisme digital, signe d'une maladie plus sévère.

Explorations fonctionnelles respiratoires

Asbestose, fibrose pleurale et syndrome restrictif

Classiquement, le syndrome physiologique de l'asbestose évoluée est celui de la pneumopathie interstitielle diffuse (ILD) ⁽²⁹⁾: réduction de la CV et de la compliance pulmonaire, débits aériens préservés, réduction de la capacité de diffusion, hyperventilation, augmentation de l'espace mort (VD/VT) et désaturation à l'exercice. La part des lésions pleurales dans les anomalies fonctionnelles reste un sujet controversé. Dans cette revue, il nous a semblé utile de distinguer les études fondées sur la radiographie de celles utilisant la

tomodensitométrie, pour tenter de séparer la part des lésions interstitielles de celle des conséquences mécaniques des lésions pleurales.

Dans une étude destinée à préciser le retentissement fonctionnel des plaques pleurales, Jarvholm ⁽³⁰⁾ a sélectionné 202 travailleurs de chantiers navals non fumeurs et sans anomalies parenchymateuses. Quatre-vingt-sept avaient des plaques isolées typiques, sans atteinte des culs-de-sac pleuraux. Les sujets avec plaques pleurales avaient en moyenne une CVF inférieure de 6,9 % par rapport aux sujets sans plaques (92,7 % vs 99,6 %) et un VEMS inférieur de 7,6 % (102,9 % vs 110,5 %). Trois des 115 sujets avec radiographie normale contre 13 des 87 avec plaques avaient une CVF inférieure à la limite de la normale. La différence de CVF était la plus marquée pour les patients avec l'exposition la plus élevée, mais une analyse multivariée prenant en compte la durée de l'exposition et son intensité concluait que l'existence des plaques restait associée à une réduction significative d'environ 5 % de la CVF. Dans une cohorte de 244 travailleurs de l'amiante-ciment suivis six à dix ans ⁽³¹⁾, un effet significatif sur la fonction respiratoire (en étude multivariée prenant en compte le tabagisme et le score d'exposition) était lié à l'existence lors du bilan initial de petites opacités pulmonaires de profusion au moins 1/0 (réduction de la CVF de 11,3 %) et d'un épaissement pleural (réduction de la CVF de 9,5 %, sans distinction faite entre plaques et épaissements diffus). Le déclin annuel de la fonction respiratoire s'est révélé modeste et sans lien avec le statut radiologique initial ou la progression des images radiologiques. Dans une étude de 1 211 travailleurs du secteur ferblanterie-tôlerie (*sheet metal workers*), Schwartz ⁽³²⁾ a évalué les effets sur la fonction respiratoire des plaques pleurales, des épaissements diffus et de la fibrose, observés sur des radiographies, en utilisant une analyse multivariée prenant en compte l'âge, l'exposition et le tabagisme. Les plaques circonscrites, et encore plus les épaissements diffus, apparaissent être associées de façon indépendante à une réduction de la CVF, cet effet étant observé de façon similaire chez les patients avec et sans fibrose interstitielle. La CVF moyenne était de 94,7 % de la théorique pour les patients sans anomalies radiologiques et de 83,3 % pour les patients avec anomalies parenchymateuses mais non pleurales. La réduction de la CVF chez les patients sans images de fibrose était de 4,4 % pour des plaques circonscrites et de 9 % pour les épaissements diffus ; et pour les patients avec fibrose, respectivement de 3,2 % et 9,7 %. Kilburn a étudié, par radiographie (avec calcul de la CPT par planimétrie) et EFR, 1 298 sujets exposés dans des emplois divers ⁽³³⁾. Bien que sa conclusion principale soit l'existence d'un déficit obstructif associé aussi bien aux anomalies pleurales qu'à l'asbestose, avec une réduction des débits à bas volume et une distension, il retrouve une CVF plus abaissée en cas d'épaissements diffus que de plaques, et surtout en cas d'oblitération des culs-de-sac pleuraux. Le lien entre la profusion des opacités interstitielles observées à la radiographie et la fonction respiratoire a été étudié chez 2 611 sujets de la cohorte des calorifugeurs nord-américains ⁽³⁴⁾. Il existe une corrélation étroite entre le score de profusion et la CVF, qui diminue de façon linéaire en partant de 88 % de la théorique pour un score 0/0, de 85 % pour un score 1/0 et de 66 % pour un score 3/3. Le rapport VEMS/CVF est très influencé par le tabagisme. Il augmente régulièrement chez les non-fumeurs avec le score de profusion, et apparaît discrètement réduit pour les scores de profusion les moins élevés chez les fumeurs, réaugmentant progressivement pour les scores plus importants. Dans cette étude, l'existence d'un épaissement pleural s'accompagne d'une réduction de la CVF à score de profusion constant, avec des moyennes de CVF de 80,4 % pour les sujets avec épaissement vs 88,9 % pour ceux sans épaissement, la différence étant de 8,3 % pour les sujets avec score de profusion 1/1 et de 3,6 % pour ceux sans opacités parenchymateuses (0/0). L'épaissement diffus a un effet plus important que les plaques circonscrites, avec des réductions de la CVF respectivement de 19,9 % et de 6,5 % pour le groupe entier. Dans l'étude de 1 211 patients de la cohorte des *sheet metal workers* ⁽⁹⁾, la CVF est réduite de 340 ml en moyenne en cas de plaques circonscrites et de 930 ml en cas d'épaissement diffus (la définition comprenant le comblement d'un cul-de-sac costo-diaphragmatique). Le lien reste significatif après prise en compte de l'âge, du tabagisme, de la durée d'exposition et de profusion des opacités interstitielles pulmonaires. Chez 82

patients issus de cette cohorte, le retentissement d'un épaissement pleural à l'exercice a été étudié ⁽³⁵⁾. Chez les sujets sans atteinte interstitielle pulmonaire, l'existence de plaques pleurales ou d'un épaissement diffus s'accompagne d'une élévation du rapport VD/VT et du gradient alvéolo-artériel d'O₂ à l'exercice maximal, ces anomalies suggérant plutôt des anomalies interstitielles non détectées par la radiographie que l'effet mécanique de l'épaississement pleural. Chez les 64 patients avec épaissement pleural diffus bilatéral explorés par le *London Medical Boarding Centre for Respiratory Diseases (Central Pneumoconiosis Panel)* ⁽¹⁰⁾, les EFR montrent un syndrome restrictif avec en moyenne un VEMS à 62 % théor, une CV à 77 %, une CPT à 71 %, une DLCO à 74 % et un KCO à 104 %. Dans l'étude d'Ameille ⁽¹²⁾, la CVF (ainsi que le VEMS et la CPT) est plus basse en cas d'épaississement pleural diffus (défini par l'oblitération du cul-de-sac costo-diaphragmatique) qu'en cas de plaques pleurales (81,1% vs 96,1%).

Les données issues des études ultérieures semblent confirmer l'analyse de la littérature réalisée par Jones en 1988 ⁽³⁶⁾ sur le retentissement fonctionnel de la pathologie pleurale asbestosique. Il conclut que les plaques pleurales isolées ne produisent pas de réduction « cliniquement » significative de la fonction pulmonaire, mais qu'on peut mettre en évidence sur des groupes de faibles réductions de moyennes de certains paramètres de fonction respiratoire. L'épaississement pleural diffus peut par contre produire un trouble restrictif avec conséquences cliniques sévères, avec une capacité de diffusion préservée si la restriction est due uniquement aux lésions de la plèvre.

Une des premières études utilisant la TDM haute définition ⁽²⁴⁾ a concerné 100 patients pour lesquels l'interprétation de la radiographie différait entre deux radiologues entraînés concernant la présence ou la sévérité d'anomalies pleurales ou parenchymateuses. Un score de probabilité de l'asbestose a été établi à partir des données du scanner. Une haute probabilité d'asbestose était retrouvée par la TDM chez 20 des 55 patients sans asbestose diagnostiquée sur la radiologie conventionnelle et la clinique. Le score d'asbestose était inversement corrélé avec la CVF ($p < 0,006$) et la $D_{LCO_{SB}}$ ($p < 0,03$). Staples ⁽⁵⁾ a étudié par scanner 133 sujets exposés à l'amiante, avec radiographie ne montrant pas d'anomalies parenchymateuses et pas de comblement des culs-de-sac costo-diaphragmatiques, ou d'épaississements considérés comme diffus à la radio. Des lésions pulmonaires suggestives d'asbestose étaient observées au scanner chez 57. La capacité vitale et la DLCO étaient significativement plus basses dans le groupe avec asbestose (79 % vs 86,2 % pour la CV ; 78,2 % vs 87,1 % pour la DLCO). Des plaques pleurales étaient notées chez 77 % des sujets avec lésions d'asbestose vs 57 % chez les autres, sans effet démontrable sur la fonction respiratoire. Chez 55 sujets, des lésions d'emphysème étaient observées, avec un score corrélé au tabagisme, à la dyspnée, à l'obstruction bronchique et à la DLCO. Schwartz ⁽³⁷⁾ a réalisé à partir des données tomодensitométriques une estimation par algorithme du volume de la fibrose pleurale, en étudiant son lien avec la fonction respiratoire, chez 60 sujets ayant été exposés à l'amiante (asbestose chez 13,3 % des sujets, fibrose pleurale chez 40 %, association chez 18,3 % à partir de la radiographie, sans distinction entre plaques et épaissement diffus). Le volume de la fibrose pleurale est lié négativement avec la CPT, le lien persistant après prise en compte de l'âge, du tabagisme et de l'existence de lésions interstitielles, supportant l'hypothèse d'une association indépendante entre la fibrose pleurale et les anomalies restrictives. Une étude italienne ⁽³⁸⁾ a évalué par TDM et EFR avec DLCO 199 sujets exposés (âge : 46 ans en moyenne) avec radiographie normale. Le scanner montre des anomalies à la fois pleurales et parenchymateuses chez 26 %, des anomalies pleurales isolées chez 42 % et des opacités parenchymateuses isolées chez 6 %. Aucune différence de fonction respiratoire n'a été mise en évidence selon l'existence des lésions pleurales. Chez les non-fumeurs, les lésions pulmonaires sont liées à une CVF réduite (78,2 % vs 89,7 %) ; chez les fumeurs, à une réduction du rapport VEMS/CVF (93,7 % vs 100,2 %). Une étude française ⁽²⁶⁾ a étudié par scanner haute résolution 170 travailleurs d'une ancienne usine de fabrication d'engrais, exposés de façon intermittente lors de travaux de réfections annuels. Des plaques pleurales étaient mises en évidence par le scanner chez 66,5 % et des images nodulaires ou linéaires parenchymateuses, chez

21 %. Le VEMS et la CVF étaient en moyenne normaux et identiques entre sujets avec ou sans anomalies pleurales ou parenchymateuses. Une étude réalisée en Belgique ⁽³⁹⁾ a mesuré la surface des plaques pleurales en TDM chez 73 travailleurs de l'amiante-ciment (âge moyen : 43,5 ans), en relation avec les EFR. La CV, le VEMS et la TLCO ne diffèrent pas entre les sujets étudiés et des témoins, et entre les sujets porteurs de plaques en TDM (70 %) et ceux n'en présentant pas (CV 110,5 % vs 109,8 % ; TLCO 102,0 % vs 97,2 %). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les données de fonction respiratoire et la surface des plaques. Un travail tchèque ⁽⁴⁰⁾, réalisé chez 162 travailleurs de transformation de l'amiante, a cherché à mettre en évidence l'influence des lésions pleurales relevées par TDM sur la fonction respiratoire, en tenant compte des lésions parenchymateuses, les sujets ayant été sélectionnés sur l'absence de lésions interstitielles à la radiographie. Des lésions pleurales ont été mises en évidence chez 55,9 % des sujets et classées selon leur nombre, leur épaisseur et leur étendue en 4 catégories. Des lésions parenchymateuses ont été mises en évidence chez 46,3 %. Les données spirométriques sont influencées par l'existence des plaques pleurales, les différences restant significatives après prise en compte des lésions parenchymateuses et du tabagisme pour la CPT, la CVF et le VEMS. (CVF respectivement de 96,7 % vs 102,6 %, soit inférieure de 5,6 % pour les patients avec et sans lésions pleurales.) L'effet sur la fonction respiratoire n'est cependant significatif qu'à partir d'un niveau de catégorie 2 des lésions pleurales, l'article ne présentant pas de distinction entre plaques circonscrites et épaissement diffus, ni de mention des comblements de culs-de-sac pleuraux. Dans une étude brésilienne ⁽⁴¹⁾ réalisée chez 82 travailleurs exposés (amiante-ciment et mine de chrysotile), les anomalies des échanges gazeux au repos (DLCO) et à l'exercice (DeltaP[A-a]O(2)/VO(2)) apparaissent corrélées avec le score des anomalies pulmonaires au scanner haute résolution. Dans l'étude expérimentale française sur le suivi post-professionnel amiante réalisée dans des régions pilotes ⁽⁴²⁾, l'existence de signes tomodynamométriques de syndrome interstitiel compatibles avec une asbestose n'est pas associée à un trouble ventilatoire restrictif. Cela peut s'expliquer, d'une part, par le petit nombre de sujets ayant des signes tomodynamométriques de syndrome interstitiel pulmonaire, d'autre part, par le caractère peu étendu de la majorité des lésions interstitielles constatées. La présence de plaques pleurales, chez les patients indemnes de signes de fibrose parenchymateuse à l'examen TDM, s'accompagne d'une diminution significative de la CPT, de la CVF, du VEMS et des débits expiratoires périphériques chez les non-fumeurs. Chez les fumeurs et ex-fumeurs, cette diminution n'est significative que pour la CVF et le VEMS, après ajustement sur le niveau d'exposition à l'amiante et les antécédents. En l'absence de critères diagnostiques « imposés » aux radiologues concernés par l'expérimentation, les altérations observées pourraient au moins en partie être liées à des atteintes de la plèvre viscérale diagnostiquées à tort comme des plaques pleurales. À partir d'un programme de dépistage du cancer bronchique ⁽⁴³⁾, 590 travailleurs finlandais du secteur de la construction ont été sélectionnés sur l'existence de lésions d'asbestose ou, s'ils étaient fumeurs, de plaques pleurales. Tous les patients avec asbestose avaient des épaissements pleuraux et seuls 19 n'avaient jamais fumé. Les lésions tomodynamométriques de fibrose, d'emphysème et d'épaississement pleural étaient quantifiées et corrélées en analyse multivariée aux données fonctionnelles. Les signes de fibrose pulmonaire sont corrélés négativement avec la CVF, ainsi que les bandes parenchymateuses, l'étendue de l'épaississement pleural et l'emphysème pan-lobulaire. La CPT (mesurée par l'hélium) est corrélée négativement aux critères de fibrose, ainsi qu'à l'épaisseur et l'étendue des lésions pleurales, et corrélée positivement à l'élargissement de l'espace rétrosternal. Le rapport VEMS/CVF est très lié au tabagisme et corrélé négativement avec les lésions d'emphysème, et positivement avec les bandes parenchymateuses et les lésions nodulaires sous-pleurales. Les résultats indiquent le rôle de l'étendue de l'épaississement pleural, et de l'implication de la fibrose pleurale viscérale, s'ajoutant aux lésions de fibrose pulmonaire dans la restriction des volumes, le syndrome obstructif apparaissant lié au tabagisme et à l'emphysème. L'analyse des études utilisant la tomodynamométrie ne permet pas de conclure définitivement sur le rôle propre des lésions pleurales dans les anomalies de la fonction respiratoire.

Plusieurs études ne retrouvent aucun effet supplémentaire par rapport aux lésions interstitielles. L'étendue des lésions pleurales semble être un facteur déterminant, comme l'atteinte de la plèvre viscérale, rarement distinguée dans les études. Les atteintes interstitielles minimales s'accompagnent inconstamment de troubles fonctionnels mesurables.

Amiante et syndrome obstructif

La responsabilité de l'inhalation d'amiante dans l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif reste un sujet controversé. Les anomalies des petites voies aériennes furent reconnues dans les années 1960 et 1970 comme la contrepartie physiologique des lésions bronchiolaires périphériques initiales à type de rétrécissement inflammatoire et fibrosant rapportées chez les animaux de laboratoire et les travailleurs de l'amiante⁽²⁹⁾. Une étude de travailleurs de la construction exposés à l'amiante, et comparant ceux avec plaques et ceux sans plaques avec également un groupe témoin non exposé, retrouve des signes d'obstruction des petites voies aériennes (réduction des débits à bas volume, augmentation du volume de fermeture) chez les sujets avec plaques⁽¹⁵⁾. L'étude de Bégin⁽⁴⁴⁾, réalisée chez 17 travailleurs non fumeurs des mines et moulins d'amiante du Québec, a mis en évidence des signes d'atteinte des petites voies aériennes (courbes débit-volume air-hélium), et de façon plus marquée chez les 7 qui remplissaient les critères d'asbestose (avec cependant un profil fonctionnel de syndrome restrictif). L'équipe de Kilburn a publié de nombreux articles défendant l'idée que le profil des anomalies spirométriques liées à l'asbestose était de type obstructif^(33, 45). L'une de ces études⁽⁴⁵⁾ a concerné 8 720 sujets exposés (construction, chantiers navals) à qui étaient proposés une radiographie et des EFR, avec mesure de la CPT par planimétrie à partir de la radiographie, le VR étant calculé à partir de la CVF et de la CPT radiographique. Chez les non-fumeurs, le DEM 25-75 diminue avec l'augmentation de la profusion des opacités pulmonaires, et le rapport VR/CPT augmente. Le tabagisme accroît ces anomalies. Cette publication a fait l'objet d'une sévère critique publiée dans un article du même journal⁽⁴⁶⁾, mettant en cause, outre le mode de recrutement, l'expression des résultats des EFR en % de valeurs théoriques propres aux auteurs, censées prendre en compte le tabagisme, mais prenant mal en compte la réduction des débits et l'augmentation du volume résiduel liées à l'âge, et enfin le choix d'un groupe témoin avec une moyenne d'âge inférieure de 20 ans à celle des sujets étudiés. Une étude de 3 383 sujets exposés, recrutés par l'intermédiaire des syndicats, d'annonces à la télévision ou par les journaux proposant une évaluation médicale indépendante (registre Selikoff), comprenait un questionnaire, une radiographie et des EFR⁽⁴⁷⁾. Dans cette population de moyenne d'âge de 65 ans, comprenant 78 % de fumeurs ou ex-fumeurs, 79,4 % des sujets avait un faible score d'opacités parenchymateuses, dont 54 % avaient seulement des anomalies pleurales. La majorité avait une fonction pulmonaire normale. Quand des anomalies étaient présentes, elles étaient plutôt de type obstructif. Les scores de profusion d'images parenchymateuses étaient plus élevés chez les fumeurs.

Les études utilisant la tomodensitométrie apportent un nouvel éclairage sur les liens entre anomalies parenchymateuses, troubles respiratoires obstructifs et tabagisme. Comme on l'a signalé, l'étude de Neri⁽³⁸⁾, évaluant par TDM des sujets avec radiographie normale, montre que les lésions pulmonaires sont liées chez les non-fumeurs à une CVF réduite (78,2 % vs 89,7 %) ; et chez les fumeurs à une réduction du rapport VEMS/CVF (93,7 vs 100,2 de la théorique). Chez 37 travailleurs exposés étudiés par radio, scanner, EFR avec DLCO et LBA⁽⁴⁸⁾, des lésions d'asbestose ont été notées chez 11 sujets et des lésions de fibrose pleurale chez 20. La DLCO est le meilleur prédicteur d'asbestose (DLCO 76 ± 6 vs 99 ± 5). Les patients avec asbestose ont également un rapport VEMS/CVF diminué (70 ± 3 vs 77 ± 1). Dans cette étude, les lésions d'asbestose sont également liées au tabagisme, les lésions d'emphysème n'ayant pas été quantifiées. Le score de lésions pleurales est inversement lié à la CVF. Dans l'étude d'Algranti⁽¹¹⁾, le syndrome obstructif apparaît significativement lié au tabagisme. Dans une étude réalisée chez 590 travailleurs finlandais exposés⁽⁴⁹⁾, dont 95 % fumeurs ou ex-fumeurs, les patients ont été divisés en 5 groupes en fonction des anomalies tomodensitométriques : maladie pleurale (190), fibrose pulmonaire (68), emphysème (148), fibrose et emphysème combinés (74), adhésions pleurales marquées (110). Des anomalies

modérées de la spirométrie et marquées du transfert du CO étaient observées dans le groupe avec fibrose et emphysème combinés. Les auteurs concluent que le facteur le plus important déterminant le degré d'atteinte fonctionnelle chez les fumeurs exposés à l'amiante est la présence d'emphysème pulmonaire. Le groupe avec adhérences pleurales marquées, comprenant les sujets avec atélectasies par enroulement, avait également une atteinte marquée de la CVF, du VEMS et du DEM50. Une autre publication concernant les mêmes patients ⁽⁴³⁾ confirme que le rapport VEMS/CV est négativement corrélé avec le score d'emphysème. Dans l'étude expérimentale française sur le suivi post-professionnel amiante ⁽⁴²⁾, l'existence de signes tomодensitométriques de syndrome interstitiel compatibles avec une asbestose n'est pas associée à un trouble ventilatoire restrictif. En revanche, il existe une diminution significative des débits explorant les petites voies aériennes chez les fumeurs et ex-fumeurs (diminution significative du DEM25-75), l'ampleur des différences constatées restant modeste, même pour celles qui sont statistiquement significatives. Par ailleurs, les résultats ne permettent pas d'étayer le rôle causal de l'amiante dans la survenue d'un trouble ventilatoire obstructif. Les valeurs moyennes du VEMS et du rapport VEMS/CV sont identiques dans le groupe non exposé et dans le groupe le plus fortement exposé. De plus, il n'a pas pu être démontré de corrélation entre les valeurs des paramètres caractérisant l'obstruction bronchique et l'index d'exposition cumulée à l'amiante.

Comme le suggère Miller ⁽²⁹⁾, il est possible qu'il y ait une plus grande fréquence de l'obstruction bronchique chez les travailleurs de l'amiante qui fument que chez les autres fumeurs, suggérant une interaction entre ces deux toxiques inhalés. Vont dans ce sens la plus grande fréquence et sévérité de l'asbestose radiographique chez les fumeurs pour des durées équivalentes d'exposition et une plus grande réduction de la CV chez les fumeurs à score de profusion radiologique équivalent.

Les *guidelines* des sociétés américaines divergent quelque peu sur l'attribution d'un syndrome obstructif à l'exposition à l'amiante. Les recommandations de 2003 de l'*American Thoracic Society* ⁽¹⁾ indiquent que, « comme dans les autres maladies interstitielles pulmonaires, l'anomalie classique dans l'asbestose est un syndrome restrictif. Un déficit mixte, restrictif et obstructif est observé fréquemment ; un syndrome obstructif isolé est rare ». Le consensus de l'ACCP (*American College of Chest Physicians*) sur les effets de l'amiante sur la santé respiratoire, obtenu par méthode Delphi (questionnaires envoyés itérativement à des experts) ⁽²⁾, conclut au rejet de l'idée que l'exposition à l'amiante (en l'absence de fibrose interstitielle) conduise à la BPCO et qu'une baisse des débits dans les petites voies aériennes chez un fumeur puisse être attribuée à l'exposition à l'amiante. Les experts n'ont pas pu arriver à un consensus pour affirmer qu'une baisse des débits dans les petites voies aériennes chez un non-fumeur puisse être attribuée à l'exposition à l'amiante.

Les EFR ont une valeur pronostique propre. Dans une étude de 1 725 travailleurs de chantiers navals ⁽¹³⁾, l'altération de la fonction respiratoire, comme l'asbestose, est associée à une augmentation du risque de décès par maladie cardiaque ischémique (RR 3,5). Dans l'étude CARET ⁽⁵⁰⁾, essai randomisé de réduction du risque de cancer ayant concerné de gros fumeurs exposés à l'amiante, les valeurs décroissantes du VEMS, de la CV et plus spécialement du rapport VEMS/CV étaient étroitement associées au risque de développement d'un cancer pulmonaire, suggérant un effet d'une maladie obstructive pulmonaire préexistante. Dans une étude du suivi d'une cohorte de 309 travailleurs d'une usine d'amiante-ciment autrichienne ⁽⁵¹⁾, examinés en 1989-1990 par radiographie et EFR, la fonction respiratoire apparaît comme le meilleur facteur prédictif de la survie en dehors du tabagisme.

Intérêt des EFR en dépistage

La valeur des EFR comme outil de dépistage est probablement plus faible actuellement, en raison de la réduction des niveaux d'exposition, rendant moins fréquents les épaissements pleuraux diffus et les asbestoses. Dans une étude française ⁽⁵²⁾ conduite chez 150 sujets exposés et ayant bénéficié d'un scanner, les données étant analysées par analyse discriminante, aucun des paramètres d'exposition et d'exploration fonctionnelle respiratoire ne permettait de prédire, avec suffisamment de certitude, la présence ou

l'absence de lésions tomodensitométriques en rapport avec l'exposition aux fibres d'amiante et donc de constituer un instrument de présélection des personnes devant être ou ne pas être explorées par TDM. Dans l'étude d'Aberle⁽²⁴⁾, la capacité vitale et le transfert du CO, suggérés comme les indicateurs les plus sensibles d'altérations débutantes liées à l'amiante, n'auraient pas été assez sévères pour permettre le diagnostic de maladie pulmonaire restrictive. Les conclusions de l'expérimentation française de dépistage par TDM⁽⁴²⁾ sont que « les altérations de la fonction respiratoire observées ne sont pas spécifiques et n'ont qu'une faible valeur d'orientation diagnostique. Les EFR trouvent en revanche leur place dès lors qu'une maladie liée à l'amiante est dépistée par TDM, pour en évaluer le retentissement, ou s'il existe des co-expositions susceptibles d'avoir un retentissement fonctionnel ». Il est proposé de « ne pas inclure les EFR comme examen de dépistage systématique dans le dispositif de surveillance post-professionnelle amiante ».

Les recommandations de 2003 de l'*American Thoracic Society*⁽¹⁾ indiquent que « l'évaluation des sujets suspects de maladie due à l'amiante doit inclure la spirométrie, avec une impression de la courbe débit-volume pour le dossier médical, la mesure de tous les volumes pulmonaires et de la capacité de diffusion du CO. On doit s'efforcer de séparer les anomalies liées à l'asbestose, à la BPCO et la restriction des volumes liée à l'obésité... Bien qu'une diminution de la DLCO soit souvent rapportée comme l'indicateur le plus sensible d'une asbestose débutante, c'est cependant un signe non spécifique. Les tests à l'exercice ne sont en général pas nécessaires dans un but diagnostique, mais peuvent être utiles pour évaluer la capacité aérobique dans des cas sélectionnés, ou quand le degré de dyspnée est mal corrélé avec les mesures objectives de fonction respiratoire ».

En **conclusion**, il apparaît clairement que l'examen clinique comme les EFR montrent des anomalies essentiellement dans les fibroses asbestosiques évoluées et dans les fibroses pleurales diffuses. Leur valeur prédictive pour les lésions vues uniquement en TDM est très faible. Si leur place est évidente dans le bilan du retentissement des affections liées à l'amiante, elle l'est beaucoup moins dans leur dépistage. Elle doit être discutée dans le contexte d'une démarche préventive globale, comprenant en particulier le dépistage de la BPCO chez les patients fumeurs et/ou exposés à des toxiques inhalés professionnels.

Références bibliographiques

1. ATS. « Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos ». *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):691-715.
2. Banks D.E., Shi R., McLarty J., Cowl C.T., Smith D., Tarlo S.M., Daroowalla F., Balmes J., Baumann M. « American college of chest physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. Results of a delphi study ». *Chest* 2009;135(6):1619-1627.
3. Carton M., Rolland P., Nachtigal M., Homère J., Bonnaud S., Serrano A., Goldberg M., Imbernon E. « Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante : Quel dispositif d'intervention et quelle surveillance épidémiologique en France ? ». *Bull Epidémiol Hebd* 2007;(41-42):355-357.
4. Markowitz S.B., Morabia A., Lilis R., Miller A., Nicholson W.J., Levin S. « Clinical predictors of mortality from asbestosis in the north american insulator cohort, 1981 to 1991 ». *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):101-108.
5. Staples C.A., Gamsu G., Ray C.S., Webb W.R. « High resolution computed tomography and lung function in asbestos-exposed workers with normal chest radiographs ». *Am Rev Respir Dis* 1989;139(6):1502-1508.
6. Brodtkin C.A., Barnhart S., Anderson G., Checkoway H., Omenn G.S., Rosenstock L. « Correlation between respiratory symptoms and pulmonary function in asbestos-exposed workers ». *Am Rev Respir Dis* 1993;148(1):32-37.
7. Brodtkin C.A., Barnhart S., Checkoway H., Balmes J., Omenn G.S., Rosenstock L. « Longitudinal pattern of reported respiratory symptoms and accelerated ventilatory loss in asbestos-exposed workers ». *Chest* 1996;109(1):120-126.
8. Jarvholm B., Larsson S. « Do pleural plaques produce symptoms? A brief report ». *J Occup Med* 1988;30(4):345-347.
9. Broderick A., Fuortes L.J., Merchant J.A., Galvin J.R., Schwartz D.A. « Pleural determinants of restrictive lung function and respiratory symptoms in an asbestos-exposed population ». *Chest* 1992;101(3):684-691.
10. Yates D.H., Browne K., Stidolph P.N., Neville E. « Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening: Natural history of radiographic and lung function abnormalities ». *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):301-306.
11. Algranti E., Mendonca E.M., DeCapitani E.M., Freitas J.B., Silva H.C., Bussacos M.A. « Non-malignant asbestos-related diseases in brazilian asbestos-cement workers ». *Am J Ind Med* 2001;40(3):240-254.
12. Ameille J., Matrat M., Paris C., Joly N., Raffaelli C., Brochard P., Iwatsubo Y., Pairon J., Letourneux M. « Asbestos-related pleural diseases: Dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques ». *Am J Ind Med* 2004;45(3):289-296.
13. Sanden A., Jarvholm B., Larsson S. « The importance of lung function, non-malignant diseases associated with asbestos, and symptoms as predictors of ischaemic heart disease in shipyard workers exposed to asbestos ». *Br J Ind Med* 1993;50(9):785-790.
14. Meurman L., Kiviluoto R., Hakama M. « Mortality and morbidity among the working population of anthophyllite asbestos miners in Finland ». *Br J Ind Med* 1974;31(2):105-112.
15. Hedenstierna G., Alexandersson R., Kolmodin-Hedman B., Szamosi A., Tollqvist J. « Pleural plaques and lung function in construction workers exposed to asbestos ». *Eur J Respir Dis* 1981;62(2):111-122.
16. Albin M., Engholm G., Hallin N., Hagmar L. « Impact of exposure to insulation wool on lung function and cough in Swedish construction workers ». *Occup Environ Med* 1998;55(10):661-667.
17. Miller A. « Chronic pleuritic pain in four patients with asbestos induced pleural fibrosis ». *Br J Ind Med* 1990;47(3):147-153.
18. Fielding D.I., McKeon J.L., Oliver W.A., Matar K., Brown I.G. « Pleurectomy for persistent pain in benign asbestos-related pleural disease ». *Thorax* 1995;50(2):181-183.
19. Mukherjee S., de Klerk N., Palmer L.J., Olsen N.J., Pang S.C., William Musk A. « Chest pain in asbestos-exposed individuals with benign pleural and parenchymal disease ». *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1807-1811.
20. Vehmas T., Hiltunen A., Kivisaari L., Leino-Arjas P. « Atherosclerotic and pleural calcifications are related among asbestos-exposed workers ». *Eur J Cardiovasc Prev*

Rehabil 2008;15(5):599-601.

21. Shirai F., Kudoh S., Shibuya A., Sada K., Mikami R. « Crackles in asbestos workers: Auscultation and lung sound analysis ». *Br J Dis Chest* 1981;75(4):386-396.

22. Murphy R.L.J., Gaensler E.A., Holford S.K., Del Bono E.A., Epler G. « Crackles in the early detection of asbestosis ». *Am Rev Respir Dis* 1984;129(3):375-379.

23. Xaubet A., Rodriguez-Roisin R., Marin A., Roca J., Agusti-Vidal A. « Correlation of bronchoalveolar lavage and clinical and functional findings in asbestosis ». *Am Rev Respir Dis* 1986;133(5):848-854.

24. Aberle D.R., Gamsu G., Ray C.S. « High-resolution CT of benign asbestos-related diseases: Clinical and radiographic correlation ». *AJR Am J Roentgenol* 1988;151(5):883-891.

25. Al Jarad N., Strickland B., Bothamley G., Lock S., Logan-Sinclair R., Rudd R.M. « Diagnosis of asbestosis by a time expanded wave form analysis, auscultation and high resolution computed tomography: A comparative study ». *Thorax* 1993;48(4):347-353.

26. Soulat J.-M., Lauque D., Esquirol Y., Déprés M., Giron J., Claudel R., Carles P. « High-resolution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust ». *Am J Ind Med* 1999;36(6):593-601.

27. Coutts L.I., Gilson J.C., Kerr I.H., Parkes W.R., Turner-Warwick M. « Significance of finger clubbing in asbestosis ». *Thorax* 1987;42(2):117-119.

28. McGavin C., Hughes P. « Finger clubbing in malignant mesothelioma and benign asbestos pleural disease ». *Respir Med* 1998;92(4):691-692.

29. Miller A. « Pulmonary function in asbestosis and asbestos-related pleural disease ». *Environ Res* 1993;61(1):1-18.

30. Jarvholm B., Sanden A. « Pleural plaques and respiratory function ». *Am J Ind Med* 1986;10(4):419-426.

31. Jones R.N., Diem J.E., Hughes J.M., Hammad Y.Y., Glindmeyer H.W., Weill H. « Progression of asbestos effects: A prospective longitudinal study of chest radiographs and lung function ». *Br J Ind Med* 1989;46(2):97-105.

32. Schwartz D.A., Fuortes L.J., Galvin J.R., Burmeister L.F., Schmidt L.E., Leistikow B.N., LaMarte F.P., Merchant J.A. « Asbestos-

induced pleural fibrosis and impaired lung function ». *Am Rev Respir Dis* 1990;141(2):321-326.

33. Kilburn K.H., Warshaw R.H. « Abnormal lung function associated with asbestos disease of the pleura, the lung, and both: A comparative analysis ». *Thorax* 1991;46(1):33-38.

34. Miller A., Lillis R., Godbold J., Chan E., Selikoff I.J. « Relationship of pulmonary function to radiographic interstitial fibrosis in 2,611 long-term asbestos insulators. An assessment of the international labour office profusion score ». *Am Rev Respir Dis* 1992;145(2 Pt 1):263-270.

35. Shih J.F., Wilson J.S., Broderick A., Watt J.L., Galvin J.R., Merchant J.A., Schwartz D.A. « Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired exercise physiology ». *Chest* 1994;105(5):1370-1376.

36. Jones R.N., McLoud T., Rockoff S.D. « The radiographic pleural abnormalities in asbestos exposure: Relationship to physiologic abnormalities ». *J Thorac Imaging* 1988;3(4):57-66.

37. Schwartz D.A., Galvin J.R., Yagla S.J., Speakman S.B., Merchant J.A., Hunninghake G.W. « Restrictive lung function and asbestos-induced pleural fibrosis. A quantitative approach ». *J Clin Invest* 1993;91(6):2685-2692.

38. Neri S., Boraschi P., Antonelli A., Falaschi F., Baschieri L. « Pulmonary function, smoking habits, and high resolution computed tomography (HRCT) early abnormalities of lung and pleural fibrosis in shipyard workers exposed to asbestos ». *Am J Ind Med* 1996;30(5):588-595.

39. Van Cleemput J., De Raeve H., Verschakelen J.A., Rombouts J., Lacquet L.M., Nemery B. « Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: No relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function ». *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):705-710.

40. Lebedova J., Dlouha B., Rychla L., Neuwirth J., Brabec M., Pelclova D., Fenclova Z. « Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial parenchymal fibrosis ». *Scand J Work Environ Health* 2003;29(5):388-395.

41. Sette A., Neder J.A., Nery L.E., Kavakama J., Rodrigues R.T., Terra-Filho M., Guimaraes S., Bagatin E., Muller N. « Thin-

section CT abnormalities and pulmonary gas exchange impairment in workers exposed to asbestos ». *Radiology* 2004;232(1):66-74.

42. « Suivi post-professionnel amiante ». Étude expérimentale. Rapport final-février 2007. 130 p.

43. Piirila P., Kivisaari L., Huuskonen O., Kaleva S., Sovijarvi A., Vehmas T. « Association of findings in flow-volume spirometry with high-resolution computed tomography signs in asbestos-exposed male workers ». *Clin Physiol Funct Imaging* 2009;29(1):1-9.

44. Begin R., Cantin A., Berthiaume Y., Boileau R., Peloquin S., Masse S. « Airway function in lifetime-nonsmoking older asbestos workers ». *Am J Med* 1983;75(4):631-638.

45. Kilburn K.H., Warshaw R.H. « Airways obstruction from asbestos exposure. Effects of asbestosis and smoking ». *Chest* 1994;106(4):1061-1070.

46. Jones R.N., Glindmeyer H.W., III Weill H. « Review of the Kilburn and Warshaw chest article: airways obstruction from asbestos exposure ». *Chest* 1995;107(6):1727-1729.

47. Ohar J., Sterling D.A., Bleecker E., Donohue J. « Changing patterns in asbestos-induced lung disease ». *Chest* 2004;125(2):744-753.

48. Harkin T.J., McGuinness G., Goldring R., Cohen H., Parker J.E., Crane M., Naidich

D.P., Rom W.N. « Differentiation of the illo boundary chest roentgenograph (0/1 to 1/0) in asbestosis by high-resolution computed tomography scan, alveolitis, and respiratory impairment ». *J Occup Environ Med* 1996;38(1):46-52.

49. Piirila P., Lindqvist M., Huuskonen O., Kaleva S., Koskinen H., Lehtola H., Vehmas T., Kivisaari L., Sovijarvi A.R.A. « Impairment of lung function in asbestos-exposed workers in relation to high-resolution computed tomography ». *Scand J Work Environ Health* 2005;31(1):44-51.

50. Cullen M.R., Barnett M.J., Balmes J.R., Cartmel B., Redlich C.A., Brodtkin C.A., Barnhart S., Rosenstock L., Goodman G.E., Hammar S.P., et al. « Predictors of lung cancer among asbestos-exposed men in the {beta}-carotene and retinol efficacy trial ». *Am J Epidemiol* 2005;161(3):260-270.

51. Moshhammer H., Neuberger M. « Lung function predicts survival in a cohort of asbestos cement workers ». *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82(2):199-207. Epub 2008 Apr 2012.

52. Michel J.-L., Catilina P., Laubignat J.-F., Gabrillargues D. « Existe-t-il des critères permettant de sélectionner les sujets exposés à l'amiante qui relèvent d'une TDM thoracique de dépistage ? » *J Radiol* 1999;80(2):141-145.

3.2 Imagerie

3.2.1 Radiographie de thorax et scanner

Pr Gilbert FERRETTI

PU PH de Radiologie - CHU Grenoble – INSERM U823

1. Introduction générale

L'imagerie morphologique (radiographie thoracique, tomodensitométrie ou TDM) a pour but de visualiser *in vivo* les anomalies anatomiques liées à l'exposition à l'amiante. Cette visualisation est fonction des caractéristiques anatomopathologiques des lésions (essentiellement leur taille, leur composition et leur profusion) et des performances des systèmes d'imagerie (1). Ainsi, la qualité des techniques radiologiques utilisées pour le suivi post-professionnel des sujets exposés à l'amiante doit être optimisée à chacun des stades ; choix de la technique, choix du matériel, paramètres de réalisation, de visualisation, mais également interprétation qui devra se baser sur des critères validés et si possible standardisés (2, 3, 4, 5, 6). Les corrélations entre anatomie, radiologie, examen clinique et explorations fonctionnelles sont à la base des connaissances actuelles (7). La morphologie du sujet et son âge sont également des critères à prendre en compte car ils sont susceptibles de mimer des lésions thoraciques minimales liées à l'amiante (8, 9).

La radiographie thoracique a été la technique la plus employée pour la détection et la caractérisation des lésions thoraciques liées à l'amiante (10). Le système de lecture développé par le BIT a permis une standardisation des interprétations. Cependant, la TDM est une technique plus performante que la radiographie pour la détection et la caractérisation des anomalies thoraciques, en particulier par l'utilisation du mode TDM haute résolution (11, 12, 13).

La dernière conférence de consensus française pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante date de 1999 (14). Depuis lors, la radiographie et la TDM ont bénéficié d'évolutions techniques et de traitement d'images importants ; parallèlement, de nombreuses études cliniques ont été publiées, améliorant les connaissances sur l'apport de l'imagerie pour la mise en évidence des pathologies thoraciques possiblement liées à l'exposition à l'amiante. Nous envisagerons les affections bénignes : plaques pleurales, fibrose pleurale diffuse, pleurésie bénigne, atélectasie par enroulement, fibrose pulmonaire (asbestose), et les pathologies tumorales malignes : mésothéliome et cancer bronchique. **La sémiologie radiologique de ces différentes anomalies étant bien établie, nous ne décrirons que les modifications apportées depuis le rapport de 1999 (12).**

Les objectifs de ce rapport sont de répondre, à propos de la radiographie thoracique et de la tomodensitométrie thoracique, aux questions posées par le comité d'organisation :

- quels sont les outils pour le suivi post-professionnel ;
- leurs modalités de réalisation ;
- leurs performances ;
- leurs limites ;
- leur bénéfice-risque.

Des questions complémentaires ont été ajoutées.

La TDM est l'examen de référence pour le dépistage des pathologies de l'amiante non malignes.

- Quel est le protocole technique d'acquisition (ou quels sont les protocoles) pouvant être recommandé selon les pathologies que l'on cherche à dépister ? Ces protocoles diffèrent-ils

lors du suivi des pathologies de l'amiante ? En particulier, faut-il distinguer le cas où le bilan initial est normal et celui où des plaques pleurales ont été identifiées ? Quelle est l'irradiation associée à ces différents protocoles et en quoi celle-ci peut-elle conduire à moduler le suivi ?

- Quelle est la reproductibilité interlecteur selon les pathologies ? Quels sont les éléments susceptibles de faire varier de manière significative cette reproductibilité selon les pathologies ? En cas de reproductibilité insuffisante, quelles sont les procédures pouvant diminuer l'incertitude ? (Double lecture ? Accréditation des radiologues, définitions des critères diagnostiques pour les pathologies de l'amiante ?)
- Quelles sont les modalités de la répétition des TDM, en particulier dans une optique de dépistage et en cours de suivi s'il existe une pathologie de l'amiante ? Existe-t-il des arguments pour modifier la périodicité antérieurement décrite en 1999 ? Pendant combien de temps faut-il maintenir le suivi ?
- Quelle est la place de la radiographie pulmonaire aujourd'hui entre deux bilans TDM ?
- Quelle est la conduite à tenir vis-à-vis de la découverte de nodules pulmonaires isolés non calcifiés ?
- Quelles sont aujourd'hui les recommandations d'utilisation de la TDM pour le dépistage du cancer bronchique, en dehors de l'exposition à l'amiante ?

2. Stratégie de recherche bibliographique

Ce rapport porte sur une analyse de la littérature publiée depuis la conférence de consensus de 1999. La recherche bibliographique repose sur l'interrogation du moteur de recherche PubMed en combinant les mots clés suivant : *asbestosis, pleural plaques, pleural fibrosis, diffuse pleural thickening, round atelectasis, pleural effusion, mesothelioma, lung cancer, chest radiography, computed tomography*. Les ouvrages de référence récents en imagerie thoracique ont également été consultés (15, 16, 17). Cette recherche a été croisée avec la liste des publications qui ont été analysées par le service de documentation de la HAS.

3. Radiographie thoracique

3.1 Modalités de réalisation

La radiographie thoracique reste la technique radiologique la plus utilisée pour détecter les maladies thoraciques liées à l'amiante (10) et la seule recommandée par les textes en France. Depuis les années 2000, la radiographie numérique, soit par plaques phosphore (18, 19) soit par détection directe, remplace progressivement dans notre pays, les installations basées sur l'utilisation d'un couple film-écran. Les avantages de cette technologie sont bien connus : grande dynamique, réponse linéaire, disposition instantanée du cliché, utilisation de ces données numériques pour visualisation sur des consoles permettant un traitement post-acquisition du signal ainsi qu'un stockage informatique des données sur PACS. Ces installations numériques permettent de réduire la dose distribuée aux sujets, car les clichés ne sont qu'exceptionnellement de mauvaise qualité, nécessitant une nouvelle exposition, et la qualité intrinsèque des détecteurs permet de réduire la dose pour obtenir le même résultat qu'un couple film-écran. L'avantage du stockage informatique est de pouvoir comparer des images prises à des temps différents et donc de détecter des anomalies de plus petite taille. La radiographie en double énergie est une amélioration technique permettant d'obtenir, au prix d'une irradiation modérément supérieure à celle d'une radiographie conventionnelle, 2 types d'images : une image « tissus mous », permettant une meilleure évaluation du parenchyme pulmonaire ; une image « osseuse », pouvant améliorer la visualisation de calcification pleurale (20). Bien que cette technique soit connue depuis longtemps, elle n'a pas fait l'objet de publication spécifique concernant des séries de sujets exposés à l'amiante. L'apparition de ces clichés digitalisés a été prise en compte par le BIT dans sa révision de la classification des radiographies pour les pneumoconioses publiées en 2003.

3.2 Résultats

3.2.1 Plaques pleurales

Les plaques pleurales sont la manifestation la plus fréquente des maladies liées à l'amiante (10). La sémiologie des plaques pleurales n'a pas évolué depuis 1999 (12). Cependant, la classification BIT 2000 introduit une notion quantitative puisqu'une épaisseur de 3 mm est nécessaire pour pouvoir parler de plaque en présence d'un épaissement pleural. L'épaisseur des plaques est alors classée en A (3-5 mm) ; B (5-10 mm) ; C (> 10 mm). Différentes études ont confirmé le manque de sensibilité de la radiographie par rapport à l'autopsie ou au scanner haute résolution ou conventionnel. Celle-ci se situe entre 50 et 80 %. (10). De même, la spécificité de la radiographie thoracique est insuffisante en particulier en raison des faux-positifs liés à l'accumulation de graisse extrapleurale mimant des plaques pleurales non calcifiées. LEE (21) confirme que l'interprétation des radiographies thoraciques dans le cadre du dépistage des plaques pleurales est influencée par la morphologie du sujet, l'obésité (index IMC > 30 kg/m²) est liée à un épaissement pleural sur les radiographies thoraciques de moins de 1 cm couvrant 20 à 25 % de la paroi thoracique latérale. De telles images doivent faire réaliser un scanner pour assurer le diagnostic différentiel. La TDM est donc systématiquement requise en présence d'épaississements pleuraux-pariétaux non calcifiés afin de différencier des plaques d'amas graisseux. La variabilité interobservateurs étant importante lors de la lecture des radiographies de dépistage, le BIT (2) recommande qu'au moins 2 lecteurs lisent les clichés thoraciques employés dans des études épidémiologiques.

3.2.2 Épaississement pleural diffus

L'épaississement pleural diffus ou épaissement de la plèvre viscérale est une fibrose symphysante des deux feuillets pleuraux qui a vu sa définition modifiée par la classification du BIT 2000 (2) puisque l'épaississement pleural doit s'accompagner d'un comblement du cul-de-sac pleural costo-diaphragmatique homolatéral. Cette définition est plus appropriée que les critères dimensionnels antérieurement proposés (22). Sa fréquence est beaucoup plus rare que celle des plaques pleurales retrouvées chez 7 % d'une cohorte d'ouvriers retraités exposés à l'amiante alors que les plaques pleurales sont vues dans 27 % des cas (23). Le caractère non spécifiquement lié à l'amiante de ces épaissements pleuraux diffus est reconnu (séquelle d'hémithorax, pleurésie purulente ou inflammatoire, tuberculose) (10).

3.2.3 Asbestose

La classification du BIT reste la classification la plus utilisée pour les études épidémiologiques. Le seuil de profusion 1/0 est habituellement admis comme seuil pathologique à partir duquel un syndrome interstitiel est décrit. La variabilité d'interprétation interobservateurs reste importante entre le seuil 0/1 et 1/0. Le manque de sensibilité de la radiographie thoracique est confirmé, par rapport à l'examen anatomopathologique et à l'examen TDM-HR (10). L'ATS confirme qu'une radiographie thoracique montrant un syndrome interstitiel net, chez un sujet ayant une exposition significative à l'amiante, constitue un argument suffisant pour le diagnostic d'asbestose sans avoir besoin d'autres examens radiologiques (10). Cependant, la présentation radiologique de l'asbestose se modifie en raison de la moindre exposition des personnels : les scores BIT sont actuellement moins élevés, la latence est augmentée, les sujets plus âgés (24, 25). Dans cette étude de 3.383 travailleurs exposés à l'amiante (25), la majorité des sujets (79 %) avait un score BIT inférieur à 1/1. La latence de l'apparition d'une infiltration pulmonaire était de 40,5 ± 10,3 années à comparer aux 45,8 ± 9,5 années pour des sujets avec un score BIT supérieur. Les sujets avec un score BIT élevé étaient également plus âgés et fumaient plus. Ross (26) souligne la faible valeur prédictive positive de la radiographie (< 50 %) et mentionne qu'elle est insuffisante à elle seule pour porter le diagnostic d'asbestose.

En somme, la radiographie thoracique est une technique disponible et de faible coût, ayant bénéficié d'évolutions technologiques importantes depuis 1999 qui ont amélioré ses qualités

diagnostiques tout en réduisant l'irradiation. Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour valider ces évolutions dans le cadre du dépistage des lésions liées à l'amiante. Cependant, la radiographie reste moins sensible que la TDM pour la détection des anomalies pleurales et parenchymateuses liées à l'amiante.

4. Tomodensitométrie

4.1 Modalités de réalisation

Les recommandations antérieures (14) étaient, en fonction de l'état de l'art de la technologie en 1999, de combiner 2 types d'acquisition TDM : TDM spiralée centimétrique en décubitus pour rechercher les anomalies pleurales bénignes et les tumeurs ; TDMHR en procubitus (coupes de 1 mm espacées de 10 à 30 mm) sur un volume d'intérêt comprenant l'ensemble du thorax ou, plus restreint, compris entre la carène et les culs-de-sac pleuraux postéro-inférieurs pour explorer le parenchyme pulmonaire tout en s'affranchissant des phénomènes de gravitodépendance pouvant mimer une fibrose pulmonaire débutante (12). L'acquisition en coupes de 10 mm avait pour principale limite le volume partiel, avec pour risque de méconnaître des images pleurales ou parenchymateuses de petite taille. Le mode TDMHR n'explore au mieux que 10 % (1 mm/10 mm) ou 3 % (1 mm/30 mm) du thorax, avec pour risque d'ignorer des pathologies situées entre les coupes (nodules, cancer bronchique, petites plaques).

La dose d'irradiation liée à la TDM est un paramètre largement débattu. Cette dose est plus importante que celle d'une radiographie thoracique, mais elle est très dépendante des paramètres d'exploration (hauteur d'exploration, kV, mA). La dose peut être réduite significativement sans perdre d'informations comme l'a montré Michel (27) qui a comparé les explorations TDMHR dose normale (140 kV, 220 mAs) à des coupes TDMHR basse dose (120 kV, 60 mAs), soit une réduction de dose de 76 % dans une population de 41 sujets exposés à l'amiante. Une étude récente sur fantôme menée à l'hôpital Saint-Louis a montré que la dose efficace délivrée par une TDMHRV 120 kV, 60 mAs, avec logiciel de réduction de dose activée, délivrait une dose efficace d'environ 2 mSv soit 67 à 83 % de l'irradiation naturelle annuelle en France (2,4 mSv). Cette dose est environ 10 à 100 fois supérieure à celle d'une radiographie thoracique (0,02 à 0,2 mSv ou de 3 à 30 jours d'irradiation naturelle en France) (28, 29). Le risque d'induire un cancer bronchique associé à l'acquisition d'un seul scanner thoracique chez une personne de plus de 50 ans a été évalué à moins de 0,06 % (30).

L'introduction dès les années 2000 du scanner multibarrette (de 4 à 320 coupes acquises simultanément avec un temps de rotation de l'ordre de 0,5 seconde) a révolutionné l'imagerie thoracique (31). En effet, de telles installations permettent d'acquérir l'ensemble du thorax durant une seule apnée inspiratoire dont la durée est actuellement de quelques secondes, de produire des coupes haute résolution (épaisseur \leq à 1 mm) de l'ensemble du thorax dont la résolution est isotropique (TDM haute résolution volumique ou TDMHRV). Ces acquisitions permettent d'utiliser des traitements d'images secondaires (32) : reformations frontales et sagittales utiles pour l'exploration des diaphragmes et des plèvres ; images projectives de type maximum intensity projection (MIP) facilitant la recherche des nodules pulmonaires (33) ; utilisation de logiciels de recherche automatique de nodules (34). Les performances de ces nouvelles machines permettent d'utiliser de basses doses d'irradiation (120 kV, 60-100 mAs) sans altérer les performances diagnostiques (35). Ainsi, les discussions antérieures comparant les avantages et inconvénients de la TDM conventionnelle (coupes de 10 mm jointives) et de la TDM haute résolution (TDMHR) (12) sont caduques.

Dans les suites de la conférence de consensus de 1999, un groupe d'experts pluriprofessionnels a été mis en place à la demande du ministère du Travail afin de « décrire une méthode aussi standardisée que possible de réalisation et d'interprétation fiable des

examens tomodensitométriques du thorax prescrits dans le cadre du dépistage ». Son rapport préconisait « l'élaboration d'un atlas iconographique de tomodensitométrie thoracique, illustrant la normalité, les pièges diagnostiques et les différentes pathologies asbestosiques ». Les recommandations concernant la tomodensitométrie thoracique ont fait l'objet d'un travail publié récemment dans le *Journal de radiologie* (3) et la *Revue des Maladies Respiratoires* (4). Ce travail est d'actualité et figure en annexe du présent document. En conséquence, nous reprendrons dans ses grandes lignes les critères techniques tels qu'ils ont été publiés en 2007.

Équipement : un scanner volumique de 16 coupes ou plus est recommandé.

Préparation et conditions techniques : l'acquisition doit être effectuée en mode volumique, sujet en décubitus et au cours d'une apnée à l'issue d'une inspiration profonde, le sujet étant positionné les bras au-dessus de la tête. Les acquisitions en mode séquentiel ne sont plus recommandées, et les coupes en expiration ne sont pas requises. Aucune injection de produit de contraste n'est recommandée en première intention. Lorsque des anomalies parenchymateuses ou pleurales postéro-basales sont mises en évidence en décubitus, une acquisition spiralée focalisée en procubitus et inspiration forcée doit être réalisée au décours de la première acquisition en décubitus, à dose équivalente de celle réalisée en décubitus. Cela permet de s'affranchir des images parenchymateuses pulmonaires de gravito-dépendance et de nombreux épaississements pleuraux indéterminés.

Une modalité d'acquisition alternative permettant de s'affranchir systématiquement des images de gravito-dépendance dans les zones postérieures et basales des poumons (siège préférentiel des lésions d'asbestose), sans altérer la détection des anomalies pleurales ou parenchymateuses, est de réaliser le scanner en procubitus, au cours d'une apnée à l'issue d'une inspiration profonde, le sujet étant positionné les bras au-dessus de la tête (15, 36).

Paramètres d'acquisition : des paramètres d'acquisition économes quant aux doses de rayonnement délivrées sont recommandés. Ils ont les valeurs maximales suivantes : 120 à 140 kV selon la corpulence normale ou forte du sujet, avec une valeur de mAs équivalente au poids du sujet en kilos. L'épaisseur nominale ou épaisseur d'acquisition doit avoir une valeur maximale de 1,5 mm.

Reconstruction : l'analyse des parties molles doit être effectuée en fenêtre médiastinale avec un filtre de résolution en densité. L'analyse du parenchyme pulmonaire doit être effectuée en fenêtre pulmonaire avec un filtre de résolution spatiale. Les coupes doivent être d'épaisseur millimétrique ou sub-millimétrique jointives ou au minimum échantillonnées tous les 10 mm. Un post-traitement en reconstruction, de type projection d'intensité maximum (MIP), d'une épaisseur d'environ 5 mm est recommandée pour la recherche de nodules, l'utilisation d'un système de détection automatique des nodules pulmonaires apparaissant une alternative pertinente dans ce cadre.

Compte-rendu : la valeur du produit dose x longueur PDL, qui doit se situer aux environs de 200 mGy x cm, doit être reproduite sur le compte-rendu, la norme Euratom d'un examen TDM du thorax standard étant de 500 mGy x cm.

Périodicité des scanners : le bénéfice médical de la répétition des examens irradiant dans les populations exposées à l'amiante doit être évalué pour chaque affection (plaques, asbestose, cancer pulmonaire, mésothéliome) et mis en balance avec le risque lié à l'irradiation en fonction de la technique (radiographie *versus* TDM, technique de TDM) et de l'effet cumulatif des doses. La périodicité des TDM chez les sujets exposés reste une question peu abordée dans la littérature récente. Elle a été spécifiée dans les recommandations de la conférence de consensus 1999 (14), qui ont été renforcées par une étude récente concernant les plaques. La modélisation proposée à partir de l'expérience de dépistage conduit en Normandie permet de proposer une périodicité des scanners de 5 à 10 ans pour la recherche des plaques pleurales (37) compte tenu d'une augmentation de l'incidence annuelle des plaques passant de 0,8 %, 10 ans après le début de l'exposition, à 2,4 %, 30 ans après le début de l'exposition, pour une exposition moyenne de 1 fibre/ml. La

réalisation de radiographies entre les TDM selon les préconisations de 1999 n'a fait l'objet d'aucune étude de validation ; compte tenu de la mauvaise sensibilité de la radiographie se pose la question de l'intérêt de son maintien.

Le protocole technique du scanner peut donc varier en fonction des objectifs cliniques poursuivis et devra tenir compte de l'irradiation distribuée : une acquisition exhaustive en coupes fines (TDMHRV) sera toujours plus irradiante qu'une acquisition TDMHR (1 mm/30 mm) ; seule la TDMHRV permettra d'explorer totalement tous les compartiments anatomiques du thorax. Le choix d'une technique ou d'une autre n'est pas éclairé par des études comparatives. Cependant, peut-on prendre le risque, en 2010, de ne pas détecter un petit cancer bronchique situé entre 2 coupes TDMHR ?

4.2 Résultats

4.2.1 Plaques pleurales

Les plaques pleurales constituent la manifestation la plus fréquente des anomalies thoraciques liées à l'inhalation des fibres d'amiante. Les plaques pleurales fibro-hyalines, qui siègent au niveau de la plèvre pariétale, sont des plages circonscrites bien limitées de tissu conjonctif riche en collagène et pauvre en cellules, recouvertes par une couche de cellules mésothéliales normales. Leur épaisseur est généralement de quelques millimètres et ne dépasse que rarement 1 cm (38). Elles sont le plus souvent bilatérales et peuvent se calcifier. Elles sont très caractéristiques de l'exposition à l'amiante (10). Les critères diagnostics TDM sont largement décrits dans l'atlas proposé en annexe. Les plaques pleurales doivent être distinguées de différentes structures anatomiques normales (graisse sous pleurale, muscles sous costaux, muscles intercostaux, muscles respiratoires accessoires, veines costales, condensations pulmonaires focales résolutive en procubitus).

La sensibilité et la spécificité de la TDM sont supérieures à celles de la radiographie thoracique. Cette notion ancienne (12) est confirmée par plusieurs études récentes (39, 40, 41, 42). La prévalence des plaques sur les radiographies était de 33 % (56/170) contre 66,5 % (113/170) en TDMHR (43). Ainsi, la TDMHR interprétée par un radiologue expert est considérée comme la technique gold standard pour évaluer de manière non invasive les anomalies pleurales bénignes (41). La TDMHR basse dose en procubitus et décubitus a été utilisée pour préciser les possibles lésions pleurales chez 353 personnes exposées à la vermiculite (exposition professionnelle, 55 ; sujet contact d'un professionnel exposé, 99 ; exposition non professionnelle, 199) et dont la radiographie thoracique a été interprétée comme indéterminée (44). Quatre-vingt-dix-huit des sujets (27,8 %) avaient des anomalies pleurales (exposition professionnelle, 40 % ; sujet contact d'un professionnel exposé, 47,5 % ; exposition non professionnelle, 14,6 %) montrant l'intérêt de la TDMHR dans cette population exposée avec une radiographie thoracique indéterminée.

L'étude de la variabilité intra- et interobservateurs de la lecture des TDM a fait l'objet de plusieurs études, en raison de l'absence de gold standard anatomique, qu'il soit chirurgical ou autopsique. De Raeve (45) a étudié cette reproductibilité chez 3 lecteurs à partir d'un collectif de 100 personnes exposées à l'amiante dans le cadre de leur travail (≥ 10 ans) dans un bâtiment contaminé. La lecture consensuelle a retenu 18 personnes avec des lésions pleurales limitées (de quelques millimètres à 1 cm de longueur ; unilatérales dans 7 cas) ; 8 (44 %) identifiées par les 3 lecteurs, 5 (28 %) identifiées par 2 lecteurs et 4 (22 %) identifiées par un seul des lecteurs. L'agrément intra-observateur était bon ($\kappa = 0,68$) alors que l'agrément interobservateurs était passable à modéré ($\kappa = 0,26 ; 0,45 ; 0,46$), faisant conclure que, lors des faibles expositions, les lésions pleurales sont minimales, donnant lieu à une grande variabilité des interprétations et rendant la lecture en consensus par plusieurs experts plus fiable. Ces résultats sont confirmés par l'étude d'Ameille (46) utilisant la TDM pour rechercher des anomalies pleurales et parenchymateuses dans une population de 269 hommes relativement jeunes (âge moyen 54 \pm 2,3 ans) faiblement exposés (index

d'exposition cumulée moyen estimé : 1,7+/-2,3 fibres/ml-années). La relecture en consensus a révélé des plaques chez 26 (9,7 %) personnes, unilatérales dans 65 % des cas et ≤ 2 mm dans 54 % des cas. De ce fait, la concordance interobservateurs (3 lecteurs) était passable (kappa pondéré de 0,3 ; 0,23 ; 0,31). Ces résultats de concordance interobservateurs passables plaident pour une définition précise de la plaque en TDM. La proposition du BIT (3) était de considérer un épaissement pleural comme une plaque lorsque son épaisseur dépasse 3 mm. Cependant, aucune valeur quantitative n'a été définie de manière consensuelle concernant la définition de la plaque en TDM.

Tiitola (39) a montré que l'agrément intra-observateur est supérieur à l'agrément interobservateurs pour l'évaluation TDM de différentes anomalies pleurales dans une population de 602 travailleurs exposés (601 avec plaques bilatérales et 85 avec asbestose) et de 49 cas contrôlés. Concernant l'épaisseur moyenne des plaques, l'épaisseur maximale, la présence de calcifications, l'extension, l'agrément interobservateurs (kappa pondéré) était de respectivement 0,60, 0,60, 0,81 et 0,75 alors que l'agrément intra-observateurs était de 0,63, 0,72, 0,85 et 0,54. Compte tenu de cette bonne reproductibilité, ces indicateurs sont fiables et peuvent être utilisés pour caractériser les plaques en TDM. Les auteurs soulignent la difficulté de différencier les plaques de faible épaisseur des volumes partiels avec les muscles intercostaux.

Plusieurs études ont analysé différentes techniques de quantification des plaques pleurales, visant à permettre des corrélations anatomo-fonctionnelles pour éclairer le rôle potentiel controversé des plaques sur la fonction respiratoire (40, 43, 47, 48). Meirelles (49) a testé une évaluation semi-quantitative chez 57 personnes présentant des plaques pleurales sans autres anomalies pleurales ou parenchymateuses. Le score est basé sur la combinaison de l'épaisseur maximale des plaques et de leur extension, y compris au niveau des plèvres diaphragmatiques. L'agrément entre les 3 lecteurs pour estimer le score de plaque pleurale costale est bon (kappa 0,61-0,79), et bon voire excellent pour les plaques diaphragmatiques (0,61 à 0,86). La surface des plaques pleurales a été mesurée par digitalisation des données chez 73 travailleurs exposés (40). Ces auteurs ne trouvent aucune corrélation entre la surface des plaques pleurales et l'exposition cumulée à l'amiante, le temps depuis la première exposition ou les paramètres de la fonction respiratoire.

Dans l'étude de Tiitola (39), la durée de l'exposition à l'amiante est corrélée positivement avec le degré de calcifications pleurales, l'extension et l'épaisseur des plaques.

La TDM a été utilisée pour caractériser les effets d'expositions élevées mais intermittentes à l'amiante dans le cadre de travaux d'isolation de silos dans une population de 170 retraités (65,2+/-0,6 ans) (43). La présence des plaques pleurales était liée à l'intensité ($p < 0,01$) et à la durée de l'exposition ($p < 0,05$).

Algranti (48) a montré que la période depuis la première exposition (ou latence) est un facteur prédictif de lésions pleurales bénignes plus significatif que la durée d'exposition.

Dans le but de sélectionner les sujets à haut risque devant bénéficier d'un programme de dépistage par TDM, Paris (37) a étudié une série française de 1 011 personnes exposées à l'amiante et explorées par TDM ; 474 (46,9 %) présentaient des plaques et 61 (6 %), des anomalies interstitielles compatibles avec une asbestose. Le temps écoulé depuis la première exposition ($p < 0,0001$), l'exposition cumulée et moyenne ($p < 0,0001$) étaient indépendamment associés avec la prévalence des plaques pleurales et de l'asbestose et l'incidence des plaques. Ces 2 éléments semblent être les plus importants à prendre en compte afin d'inclure les sujets exposés dans un programme de détection par TDM.

Ces données épidémiologiques sont confirmées par les résultats du programme de dépistage, par TDMHR, des lésions thoraciques en période post-professionnelle, organisé

en France entre 2003 et 2005 et incluant 5 545 personnes (50). Le résultat important de cette étude est l'absence de relation significative démontrée entre la durée de l'exposition et la présence de plaques ou d'asbestose (50).

Pairon (51) a rapporté les résultats préliminaires du programme expérimental multirégional de surveillance post-professionnelle amiante des régions Aquitaine, Normandie et Rhône-Alpes, dont les objectifs étaient d'améliorer les conditions de suivi médical des personnes ayant été exposées à l'amiante, tout en améliorant l'information de ces personnes et du corps médical, et d'évaluer l'apport de la TDM thoracique dans le dépistage des lésions attribuables à l'amiante (51). Les objectifs complémentaires de cette étude étaient de mesurer les doses d'irradiation délivrées par la TDM, d'évaluer les difficultés liées au classement des expositions et aux lectures des TDM. Cinq mille huit cent vingt-cinq TDM ont été relues par 7 radiologues spécialisés en imagerie thoracique entre 2007 et 2009, selon une méthode de double-lecture indépendante, aveugle vis-à-vis de l'exposition à l'amiante, selon un guide d'interprétation avec un codage des anomalies, et le remplissage d'un bordereau standardisé. Les résultats de cette étude ne seront pas présentés exhaustivement dans ce rapport. Nous ne reprendrons que les principaux. Les plaques pleurales sont la pathologie liée à l'amiante la plus fréquemment identifiée, avec une relation dose-effet. 16 à 25 % des sujets ont des plaques après relecture spécialisée, 18 % des sujets classés avec plaque, lors de la lecture initiale par le radiologue non spécialisé, n'avaient pas de plaque lors de la relecture. A contrario, 33 % des plaques retenues par 2 experts n'étaient pas signalées lors de la lecture initiale par le radiologue non spécialisé. Ainsi, la concordance interlecteur concernant les plaques pleurales était modérée entre la lecture initiale et l'association de la lecture par deux experts (kappa 0,58).

En somme, la TDM est la technique de référence plus sensible et spécifique que la radiographie pour la détection des plaques pleurales. La concordance entre radiologues spécialisés est meilleure pour les plaques bien définies chez des sujets dont l'exposition est forte et le temps écoulé depuis la première exposition, important. Dans les populations peu exposées, situation qui va devenir de plus en plus fréquente en fonction de l'instauration de mesures réduisant l'exposition des travailleurs (24, 25), la description des plaques en TDM donne lieu à une concordance interobservateurs passable. La qualité de la TDM doit alors être irréprochable, cette qualité devant être évaluée avant interprétation (3). Une exploration en mode TDMHRV telle que proposé (3) permet d'optimiser la lecture. La lecture des TDM dans le cadre de l'exposition post-professionnelle à l'amiante pourrait être confiée à des médecins radiologues spécialistes en pathologie thoracique ou ayant bénéficié d'une formation spécifique validée. Une double interprétation des TDM pourrait être proposée lors des demandes médico-sociales.

4.2.2 Asbestose

L'asbestose correspond à l'atteinte du parenchyme pulmonaire, et sa définition est histologique : fibrose interstitielle associée à la présence de corps asbestosiques intrapulmonaires ou de fibres d'asbeste. Les fibres d'asbeste se déposent initialement au niveau des bronchioles respiratoires et des canaux alvéolaires ; au fur et à mesure que l'exposition se prolonge, les fibres s'accumulent dans les lobules sous-pleuraux. Les altérations se produisent donc autour des bronchioles au centre du lobule ; avec le temps, la fibrose s'étend à toutes les alvéoles du lobule et au septum interlobulaire qui l'entoure. La plèvre viscérale est elle-même épaissie. Les lésions sont plus marquées au niveau des lobes inférieurs, en arrière et dans les régions sous-pleurales.

La description nécessite une acquisition favorisant la résolution spatiale (TDMHR), le mode basse dose étant validé (3). La TDMHR est plus sensible que la radiographie pour démontrer la présence d'une fibrose pulmonaire, mais la sensibilité n'atteint pas 100 % (12). Des tentatives de classification TDM ont été proposées (52, 53) mais ne sont pas adoptées internationalement. Les critères diagnostiques de l'asbestose en TDM ont été parfaitement

décrits dans l'atlas iconographique (3), de même qu'un effort de synthèse en 3 conclusions possibles : asbestose absente, image interstitielle indéterminée, asbestose probable. L'identification de l'asbestose dans sa présentation initiale et le diagnostic différentiel ont fait l'objet de plusieurs travaux.

L'étude de Copley (54) a essayé de retrouver des différences entre l'asbestose et la fibrose pulmonaire usuelle ou UIP. Cet auteur, en utilisant la TDMHR, a montré que la présentation de l'asbestose était très proche de celle de l'UIP mais très différente de celle de la pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP). Le travail d'Akira (55) a cependant mis en évidence qu'il était possible de séparer l'asbestose de la fibrose pulmonaire idiopathique pour les maladies peu évoluées. En effet, la fibrose de l'asbestose est située au centre du lobule alors que la fibrose de l'UIP est plus diffuse, entraînant des bronchiolectasies. Ainsi, l'association d'opacités nodulaires sous-pleurales de ligne sous-pleurale et de bandes parenchymateuses a été retrouvée chez 35 % des 80 sujets présentant une asbestose contre 1 % des 80 sujets inclus présentant une UIP.

L'étude de Paris (56) a analysé les critères associés à une fibrose pulmonaire visualisée par TDMHR chez les personnes retraitées exposées à l'amiante. Sur les 706 participants, 51 (7,2 %) avaient des anomalies compatibles avec une asbestose. 5 % des sujets avec une radiographie montrant des petites opacités régulières inférieures à 1/0 avaient une asbestose en TDM. L'analyse multivariée a montré que 3 facteurs étaient indépendamment associés à une asbestose en TDMHR : l'âge, l'index d'exposition cumulée, et la présence de petites opacités irrégulières $\geq 1/0$ en radiographie. Ainsi, cette étude confirme que la TDM est capable de détecter des stades précoces d'asbestose chez des sujets ayant été exposés de manière importante et chez lesquels la radiographie est considérée comme normale. De plus, la TDMHR ne semble pas recommandée chez les sujets ayant une exposition faible (indice d'exposition cumulée < 25 fibres/ml x années), en particulier s'ils n'ont pas d'autre manifestation thoracique liée à l'amiante.

Dans une étude comprenant 52 sujets exposés par le passé et présentant des anomalies compatibles avec une asbestose, Silva (57) a étudié par TDMHR l'évolution des lésions entre 3 et 5 ans après le scanner initial ainsi que 3 scores de quantification des lésions (52, 58, 59). Cette étude confirme que les signes TDM initiaux sont les opacités centrolobulaires punctiformes ou branchées et les opacités linéaires. Le nid d'abeille et les broncheectasies de traction ou bronchiolectasies sont vues initialement dans 10 % des cas puis dans 33 % des cas au contrôle ($p = 0,01$), alors que l'extension des lésions était visible dans 81 % des sujets sur les coupes axiales appariées. Les scores proposés étaient moins performants que l'évaluation qualitative pratiquée par des experts.

Les résultats préliminaires du programme expérimental multirégional de surveillance post-professionnelle amiante (51) concernent également l'asbestose. Son diagnostic est rare dans cette série (asbestose probable pour 2 lecteurs : 0,3 %) ; elle est observée pour des expositions cumulées élevées. Elle est largement surestimée lors de la lecture initiale par le radiologue non spécialiste (7 % de syndrome interstitiel), alors que la concordance interlecteur entre deux radiologues spécialisés et le radiologue initial est mauvaise (kappa : 0,2).

Cette mauvaise concordance interobservateurs souligne une fois encore l'importance de mettre au point un contre-rendu standardisé de l'examen TDM thoracique, reposant sur un atlas des anomalies tel que proposé par Beigelman (3). Cette mauvaise concordance incite également à proposer une formation spécifique et la lecture par un radiologue spécialiste des examens TDM lors des demandes médico-sociales (double-lecture systématique).

Concernant les pathologies bénignes, la conférence de consensus 2009 de l'*American College of Chest Physician* (60) utilisant la méthode Delfi (méthode itérative afin d'obtenir un

consensus dans un groupe d'experts multinationaux à partir de la littérature publiée les dix dernières années) rapporte les éléments suivants concernant l'imagerie :

- l'acceptation consensuelle des points suivants :
 - une radiographie montrant une profusion $\geq 1/1$ de petites opacités régulières ou un scanner HR en procubitus montrant une fibrose interstitielle des bases sont de valeur pour détecter une asbestose,
 - une radiographie thoracique montrant une profusion entre 1/0 de petites opacités irrégulières est un bon outil de dépistage de l'asbestose mais manque de spécificité,
 - un scanner haute résolution doit être réalisé pour améliorer la spécificité des radiographies montrant ces anomalies,
 - comparé à la radiographie thoracique, le scanner haute résolution est une technique plus sensible pour détecter les anomalies liées à l'exposition à l'amiante au niveau de la plèvre et du parenchyme pulmonaire ;
- l'absence de consensus des experts concernant les points suivants :
 - le scanner thoracique est la meilleure technique de dépistage dans les populations à risque de maladies liées à l'amiante ;
- des points pour lesquels les experts sont **consensuellement en désaccord** :
 - la radiographie thoracique est une technique sensible pour diagnostiquer les maladies interstitielles liées à l'exposition à l'amiante,
 - la radiographie thoracique est une méthode sensible pour mesurer les anomalies pleurales attribuables à l'exposition à l'amiante,
 - les travailleurs présentant des anomalies pleurales liées à l'amiante sont à fort risque de cancer bronchique en comparaison des travailleurs présentant la même exposition mais sans anomalie pleurale.

4.2.3 Cancer bronchique

De nombreux travaux (61, 62, 63, 64) ont été consacrés depuis 1999 à la détection du cancer bronchique par TDM volumique chez des sujets asymptomatiques en population standard ou ayant un fort risque de cancer bronchique en raison d'une exposition au tabac. La relation entre l'asbestose et la survenue d'un cancer bronchique a été l'objet de nombreuses polémiques (65). Les données récentes tendent à montrer que l'asbestose n'est pas une étape obligatoire du processus de cancérogénèse pulmonaire alors que l'asbestose majore le risque de cancer bronchique par rapport à la simple exposition à l'amiante (66, 67).

La faisabilité de cette recherche de cancer par TDM a été rapportée par plusieurs études. Le scanner monobarrette en coupe de 10 mm était utilisé dans l'étude de TIITOLA (68) sur une population de 602 travailleurs exposés, âgés de 38 à 81 ans, dont 97 étaient fumeurs. Cette étude réalisée en coupes épaisses a permis de détecter 111 nodules non calcifiés supérieurs à 5 mm de diamètre parmi lesquels 5 étaient des cancers pulmonaires (faux-positifs 106/111 nodules ; 95,5 %). Trois de ces cancers étaient potentiellement opérables de stades I et II alors qu'un seul sujet a finalement été opéré. Cette expérience montre l'excellente sensibilité du scanner de dépistage (100 %) chez une population exposée à l'amiante présentant des pathologies pulmonaires et pleurales.

L'étude Vierikko (69) a inclus 633 travailleurs exposés par radiographie et scanner haute résolution, et 180 d'entre eux par scanner spiralé. 14 % (86 personnes) avaient des nodules non calcifiés dont 5 étaient des cancers, 2 étant de stade IA et opérés. 0,8 % des participants avaient un cancer, ce qui est inférieur au chiffre généralement produit compris entre 0,46 et 2,7 % dans des populations de tabagiques (61, 62, 63, 64). Ceci peut être dû à la faible exposition au tabac de ces travailleurs (18,8 paquets/année contre 45 paquets/année dans les 4 études préalablement citées). Cette étude montre par ailleurs la détection d'anomalies incidentes chez 44 % des participants dont 7,3 % ont nécessité des prises en charge particulières. Le scanner thoracique spiralé est donc faisable dans cette population présentant des anomalies pleuro-parenchymateuses. La faisabilité du scanner a été également rapportée par Miniti (70) à propos de 1.512 sujets asymptomatiques exposés à l'amiante explorés par scanner basse dose du thorax dans 7 centres. Cinq cent quatre-

vingt-dix nodules non calcifiés étaient identifiés parmi lesquels 11 ont été vérifiés histologiquement et 5 se sont révélés être des cancers.

L'étude de Das (71) a inclus 187 personnes à haut risque de cancer du poumon en raison de la combinaison de plusieurs facteurs de risque incluant l'âge, l'exposition à l'amiante et des habitudes tabagiques. L'exploration est originale par sa réalisation à l'aide d'un scanner 16 barrettes, les basses doses d'irradiation (10/20 mAs) efficaces, et l'épaisseur de coupes de 1 mm. Cinq cents lésions nodulaires et masses ont été identifiées dont une masse très suspecte de cancer et 8 cancers pulmonaires prouvés histologiquement. Le dépistage chez ces sujets à fort risque de cancer a donc révélé une incidence de cancers de 4,28 % (8/187 à la baseline). Il est important de noter que, sur les 9 sujets présentant un cancer bronchique, 7 avaient des plaques et aucun une asbestose. Cinq des 8 cancers prouvés (62,5 %) étaient détectés à un stade précoce alors que 3 étaient à un stade dépassé pour la chirurgie. Ce rapport souligne l'importance de la sélection des sujets devant bénéficier d'un scanner sur l'importance de leur facteur de risque et celle de réaliser ces scanners en coupes fines.

Clin (72) a comparé dans une population de travailleurs exposés à l'amiante la sensibilité et la spécificité du scanner basse dose d'irradiation et de la radiographie thoracique dans un programme de dépistage du cancer broncho-pulmonaire biannuel. La population comportait 972 personnes, et 1 230 procédures ont été analysées. Vingt-quatre cancers ont été détectés dont 20 par TDM. Douze parmi ces 20 étaient invisibles sur la radiographie thoracique. La sensibilité du scanner est donc de 83 %, et celle de la radiographie de 33 %. La spécificité de la radiographie était de 95 % supérieure à celle du scanner (78 %). Cette étude confirme que la spécificité du scanner chute lorsque l'on s'intéresse aux nodules mesurant moins de 5 mm de diamètre, ce seuil de 5 mm étant proposé pour définir les lésions suspectes de cancer. Cette étude montre également que seuls 12 des 20 cancers détectés étaient de stade I.

Fasola (73) rapporte l'utilisation du scanner basse dose pour la détection du cancer bronchique et du mésothéliome dans une population à risques composée de 1 045 personnes âgées de 40 à 75 ans. À la baseline, 834 nodules non calcifiés identifiés chez 44 % des sujets contre 43 chez 4 % des sujets en radiographie ; les anomalies pleurales étaient identifiées chez 44 % des sujets en radio et 70 % en scanner. Neuf sujets avaient des cancers à non petites cellules, 8 de stade I, 1 de stade II, et 1 carcinoïde thymique a été également identifié alors qu'aucun mésothéliome n'était visualisé. Cette étude confirme la meilleure sensibilité du scanner pour détecter des nodules dans cette population ainsi que sa capacité de découvrir des cancers de stade précoce pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical efficace.

Roberts (74) a conduit une campagne de dépistage par TDM basse dose (50-60 mA, 120 kV, 1,25 mm) du cancer bronchique et du mésothéliome dans une population exposée de 516 sujets dont 76,6 % étaient fumeurs. Des nodules étaient présents chez 71,9 % des sujets ; 6 étant des cancers. Deux mésothéliomes pleuraux et 2 mésothéliomes péritonéaux ont également été découverts (taux de cancers détectés : 2,1 %). Les mésothéliomes étaient tous de stade avancé.

En somme, l'ensemble de ces articles récents montrent la faisabilité de la détection du cancer bronchique par TDM volumique basse dose d'irradiation dans cette population à risque et confirme la supériorité du scanner sur la radiographie thoracique pour détecter des nodules pulmonaires chez des sujets exposés à l'amiante, et également une meilleure sensibilité de détection des cancers pulmonaires. Les résultats sont quelque peu discordants quant à la capacité de détecter des cancers pulmonaires de stade précoce. En l'absence de recommandations plus récentes, les recommandations de la *Fleischner Society* (75) s'appliquent pour le suivi des nodules détectés en TDM chez les personnes exposées,

considérées à haut risque. Ainsi, pour les nodules solides non calcifiés, le protocole est le suivant :

- nodule ≤ 4 mm : contrôle à 12 mois, arrêt si absence de modification ;
- nodule 4-6 mm : contrôle à 6-12 mois puis 18-24 mois si aucun changement ;
- nodule 6-8 mm : contrôle à 3-6 mois puis 9-12 puis 24 mois si aucun changement ;
- nodule > 8 mm : contrôle à 3, 9 et 24 mois ; envisager une TEP, une biopsie percutanée ou une résection chirurgicale.

Des recommandations spécifiques doivent être publiées pour les nodules non solides persistant après un contrôle 3 mois après de leur découverte.

Le taux de faux-positifs est, comme dans les études en population générale à fort risque de cancer (tabagisme), très élevé. Cependant, ces études ne permettent pas de montrer un gain ou une absence de gain sur la mortalité spécifique par cancer. Seules des études randomisées sur de vastes populations permettront de répondre à cette question (76, 77, 78, 79, 80). Ainsi, le dépistage du cancer bronchique dans les populations à risques ne peut actuellement se concevoir que dans le cadre d'études. Il est cependant important de souligner que la réalisation de scanner thoracique dans une population exposée à l'amiante doit s'accompagner d'une recherche attentive des nodules pulmonaires dont un faible pourcentage pourra se révéler être des cancers pulmonaires. Enfin, les programmes de dépistages doivent intégrer le risque d'induire des cancers pulmonaires par la répétition des scanners. Il a pu être calculé dans le cas très particulier de la pratique d'un scanner par an de 50 à 75 ans chez des adultes fumeurs : il est évalué à 0,85 % en plus du risque naturel de 17 % (+5 %) chez une femme, et à 0,23 % en plus du risque naturel de 15,8 % (+1,5 %) chez un homme (30). Ce surcroît de risque de cancer bronchique induit par la répétition de scanners de dépistage annuel devrait être pondéré par une augmentation importante de la survie associée à la détection des cancers précoces, ce qui n'est pas démontré actuellement.

Aucune donnée ne permet de montrer l'utilité du dépistage par radiographie ou TDM du mésothéliome (10, 74).

5. Synthèse

La radiographie thoracique et la tomodensitométrie (TDM) thoracique sont les deux techniques radiologiques utilisées pour le suivi post-professionnel des personnes exposées à l'amiante. Les efforts de recherche depuis la dernière conférence de consensus de 1999 concernent essentiellement la TDM haute résolution et la TDM haute résolution volumique (TDMHRV).

Radiographie thoracique

La radiographie thoracique numérisée a remplacé la radiographie avec film écran. Elle permet une réduction de la dose d'irradiation délivrée (estimée pour un cliché de face à 3 jours d'équivalent irradiation naturelle) ainsi que l'amélioration de la reproductibilité et de la qualité des examens, puis la lecture comparative sur écran. Ses performances n'ont pas été spécifiquement étudiées. Les critères du BIT ont été actualisés pour l'interprétation des radiographies thoraciques, incorporant une définition quantifiée (> 3 mm) pour définir une plaque pleurale. La définition de la fibrose pleurale diffuse impose un comblement du cul-de-sac pleural costo-diaphragmatique homolatéral.

Tomodensitométrie

La technique d'examen a considérablement évolué depuis 1999.

L'acquisition TDM multibarrette en coupes ≤ 1 mm est recommandée pour la détection des anomalies pleurales et pulmonaires, car elle offre une exploration exhaustive. L'acquisition TDMHRV peut se faire en décubitus dorsal avec complément en procubitus en présence d'opacités parenchymateuses ou pleurales déclives ou bien en procubitus d'emblée. Le choix des constantes radiologiques adaptées à la morphologie du patient est indispensable

afin de limiter la dose distribuée sans altérer la qualité des images (irradiation entre 10 et 100 fois supérieure à celle d'une radiographie). Le contrôle de la qualité de l'examen tomodensitométrique est indispensable car il conditionne la qualité et la reproductibilité des interprétations.

Interprétation

Aucun consensus international n'a été publié concernant l'interprétation des anomalies liées à l'exposition à l'amiante découvertes par TDM thoracique. Une standardisation des critères techniques et de lecture est proposée dans « l'atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante » publié en 2007 par un groupe d'experts français.

De nombreux travaux confirment que la radiographie thoracique est moins sensible et moins spécifique que la TDM pour le diagnostic de plaque pleurale. Cependant, la description par TDM des plaques pleurales chez les sujets peu exposés fait l'objet d'une grande variabilité interobservateurs. De même, la concordance interobservateurs entre spécialistes de l'imagerie thoracique et radiologues généralistes est mauvaise alors qu'elle est bonne à excellente entre spécialistes. La mise au point de critères standardisés quantifiés est donc souhaitable, comme cela a été proposé pour la lecture des radiographies par le BIT.

La TDM haute résolution est plus sensible et plus spécifique que la radiographie pour le dépistage de l'asbestose. La reconnaissance des signes précoces d'asbestose est l'objet d'une grande variabilité interobservateurs nécessitant la mise au point de critères quantifiés.

Généralement, la mauvaise concordance de lecture entre radiologues spécialistes et généralistes doit être prise en compte : la lecture des TDM dans le cadre de l'exposition post-professionnelle à l'amiante pourrait être confiée à des médecins radiologues spécialistes en pathologie thoracique ou ayant bénéficié d'une formation spécifique validante. Une double interprétation des TDM pourrait être proposée lors des demandes médico-sociales. La périodicité de la TDM en post-professionnel et après 50 ans est effectuée selon les recommandations de la conférence de consensus de 1999 et selon l'importance de l'exposition.

La TDM est plus sensible que la radiographie thoracique pour la détection des cancers bronchiques, mais est à l'origine d'un grand nombre de faux-positifs (96 à 99 %). L'effet sur la mortalité spécifique par cancer bronchique de la détection précoce des cancers bronchiques par TDM n'est pas connu. Dans l'attente des résultats des séries randomisées étudiant l'effet sur la mortalité spécifique du dépistage du cancer bronchique, la TDM n'est pas recommandée pour le dépistage du cancer bronchique dans cette population exposée. Aucune donnée ne permet de montrer l'utilité du dépistage du mésothéliome par radiographie ou TDM.

Références bibliographiques

1. Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, Crane M, Adams H, Phillips S. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics* 2002;22 Spec No:S167-S184.
2. International labour office. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Geneva. Switzerland: ILO, 2002
3. Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Mompoin D, Ameille J, Letourneux M, Frija J, *et al.* Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante. *J Radiol* 2007;88(6):845-62.
4. Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Mompoin D, Ameille J, Letourneux M, Laurent F. Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante. *Rev Mal Respir* 2007;24(6):759-81.
5. Tossavainen A. International expert meeting on new advances in the radiology and screening of asbestos-related diseases. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(5):449-54.
6. Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG, Vehmas T, Kraus T, Parker JE, *et al.* Selection of reference films based on reliability assessment of a classification of high-resolution computed tomography for pneumoconioses. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79(6):472-6.
7. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J *et al.* Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2006 Jan-Feb;26(1):59-77.
8. Vehmas T, Kivisaari L, Huuskonen MS, Jaakkola MS. Scoring CT/HRCT findings among asbestos-exposed workers: effects of patient's age, body mass index and common laboratory test results. *Eur Radiol* 2005;15(2):213-9.
9. Copley SG, Wells AU, Hawtin KE *et al.* Lung morphology in the elderly : comparative study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. *Radiology* 2009 ; 25 : 566-580
10. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):691-715.
11. Gevenois PA, de M, V, Madani A, Winant C, Sergent G, De VP. Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J* 1998;11(5):1021-7.
12. Laurent F, Tunon de LM. Exposition à l'amiante. La place de l'imagerie thoracique dans le dépistage et le suivi. *Rev Mal Respir* 1999;16(6bis):1193-202.
13. Akira M. Imaging of occupational and environmental lung diseases. *Clin Chest Med*. 2008 Mar;29(1):117-31
14. Société française de médecine du travail, Société de pneumologie de langue française, Société d'imagerie thoracique. Stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante. Paris, France, 15 janvier 1999. *Rev Mal Respir* 1999;16 (6bis):1356-362.
15. Silva CIS, Muller NL. Asbestos related disease. In *Imaging of the Chest*, Muller NL & Silva CIS Editors, Saunders, 2008
16. Gevenois PA, De Vuyst P. imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Baert AL, Sartor K editors. Springer Verlag Berlin 2006
17. Grenier P. Imagerie thoracique de l'adulte. p 550-553. Flammarion, Paris 2006
18. Laney SA, Peterson EL, Wolfe AL, Attfield MD. Comparison of storage phosphor computed radiography with conventional film-screen radiography in the recognition of pneumoconiosis. [Eur Respir J](#). 2009 Nov 19. [Epub ahead of print]
19. M, Vujovic I, Kuzmanic I. The application of new technologies in diagnosing occupational asbestosis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2003;54(4):245-52.
20. Whitman GJ, Niklason LT, Pandit M, Oliver LC, Atkins EH, Kinnard O, *et al.* Dual-energy digital subtraction chest radiography: technical considerations. *Curr Probl Diagn Radiol* 2002;31(2):48-62.
21. Lee YC, Runnion CK, Pang SC, De Klerk NH, Musk AW. Increased body mass index is related to apparent circumscribed pleural thickening on plain chest radiographs. *Am J Ind Med* 2001;39(1):112-6.
22. Ameille J, Matrat M, Paris C, Joly N, Raffaelli C, Brochard P, *et al.* Asbestos-related pleural diseases: dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques. *Am J Ind Med* 2004;45(3):289-96.
23. Koskinen K, Zitting A, Tossavainen A, Rinne JP, Roto P, Kivekäs J, Reijula K,

Huuskonen MS. Radiographic abnormalities among Finnish construction, shipyard and asbestos industry workers. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24(2):109-17.

24.Dell DM, Bohnker BK, Muller JG, Philippi AF, Litow FK, Rudolph WG, *et al.* Navy Asbestos Medical Surveillance Program 1990-1999: demographic features and trends in abnormal radiographic findings. *Mil Med* 2006;171(8):717-22.

25.Ohar J, Sterling DA, Bleecker E, Donohue J. Changing patterns in asbestos-induced lung disease. *Chest* 2004;125(2):744-53.

26.Ross RM. The clinical diagnosis of asbestosis in this century requires more than a chest radiograph. *Chest* 2003;124(3):1120-8.

27.Michel JL, Catilina P, Laubignat JF, Gabrillargues D. Existe-t-il des criteres permettant de sélectionner les sujets exposés à l'amiante qui relèvent d'une TDM thoracique de dépistage ? *J Radiol* 1999;80(2):141-5.

28.Kubo T, Lin PJ, Stiller W, Takahashi M, Kauczor HU, Ohno Y, Hatabu H. Radiation dose reduction in chest CT: a review. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:335-43

29.Mayo JR. Radiation dose issues in longitudinal studies involving computed tomography. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 15;5:934-9

30.Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004;231(2):440-5.

31.Boiselle PM, Lee KS, Ernst A. Multidetector CT of the central airways. *J Thorac Imaging* 2005;20:186-195

32.Ferretti G, Bricault I, Coulomb M. Virtual tools for imaging the thorax. *Eur Resp J* 2001;18:1-12

33.Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, *et al.* Pulmonary nodule detection on MDCT images: evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection. *Eur Radiol* 2007;17(12):3148-56.

34.Beigelman-Aubry C, Raffy P, Yang W, Castellino RA, Grenier PA. Computer-aided detection of solid lung nodules on follow-up MDCT screening: evaluation of detection, tracking, and reading time. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:948-55.

35.Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C, Remy J. Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT.

Radiology 2004;233(1):182-90.

36.Henderson DW, Jones ML, De KN, Leigh J, Musk AW, Shilkin KB, *et al.* The diagnosis and attribution of asbestos-related diseases in an Australian context: report of the Adelaide Workshop on Asbestos-Related Diseases. October 6-7, 2000. *Int J Occup Environ Health* 2004;10(1):40-6.

37.Paris C, Martin A, Letourneux M, Wild P. Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: a cross-sectional study. *Environ Health* 2008;7:30.

38.Letourneux M, Paris C, Pommier De SP, Clin B, Marquignon MF, Galateau-Salle F. Affections pleuropulmonaires bénignes liées à l'amiante. *Rev Mal Respir* 2007;24(10):1299-313.

39.Tiitola M, Kivisaari L, Zitting A, Huuskonen MS, Kaleva S, Tossavainen A, *et al.* Computed tomography of asbestos-related pleural abnormalities. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75(4):224-8.

40.Van Cleemput J, De RH, Verschakelen JA, Rombouts J, Lacquet LM, Nemery B. Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):705-10

41.Lebedova J, Dlouha B, Rychla L, Neuwirth J, Brabec M, Pelclova D, *et al.* Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial parenchymal fibrosis. *Scand J Work Environ Health* 2003;29(5):388-95.

42.Kishimoto T, Morinaga K, Kira S. The prevalence of pleural plaques and/or pulmonary changes among construction workers in Okayama, Japan. *Am J Ind Med* 2000;37(3):291-5.

43.Soulat JM, Lauque D, Esquirol Y, Depres M, Giron J, Claudel R, *et al.* High-resolution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust. *Am J Ind Med* 1999;36(6):593-601.

44.Muravov OI, Kaye WE, Lewin M, Berkowitz Z, Lybarger JA, Campolucci SS, *et al.* The usefulness of computed tomography in detecting asbestos-related pleural abnormalities in people who had indeterminate chest radiographs: the Libby, MT, experience. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208(1-2):87-99.

45. De Raeye H, Verschakelen JA, Gevenois PA, Mahieu P, Moens G, Nemery B. Observer variation in computed tomography of pleural lesions in subjects exposed to indoor asbestos. *Eur Respir J* 2001;17(5):916-21.
46. Ameille J, Mattei N, Laurent F, Letourneux M, Paris C, Clement A, *et al.* Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(12):1352-7.
47. Copley SJ, Wells AU, Rubens MB, Chabat F, Sheehan RE, Musk AW, Hansell DM. Functional consequences of pleural disease evaluated with chest radiography and CT. *Radiology*. 2001 Jul;220(1):237-43.
48. Algranti E, Mendonca EM, DeCapitani EM, Freitas JB, Silva HC, Bussacos MA. Non-malignant asbestos-related diseases in Brazilian asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 2001;40(3):240-54.
49. Meirelles GS, Kavakama JI, Jasinowodolinski D, Nery LE, Terra-Filho M, Rodrigues RT, *et al.* Pleural plaques in asbestos-exposed workers: reproducibility of a new high-resolution CT visual semiquantitative measurement method. *J Thorac Imaging* 2006;21(1):8-13.
50. Paris C, Thierry S, Brochard P, Letourneux M, Schorle E, Stoufflet A, *et al.* Pleural plaques and asbestosis: dose- and time-response relationships based on HRCT data. *Eur Respir J* 2009;34(1):72-9.
51. Paireon JC, Paris C, Badachi Y, Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Jankowski A, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Journée Françaises de Radiologie, Paris 18 octobre 2009. *J Radiol* ; 90 : 10
52. Huuskonen O, Kivisaari L, Zitting A, Taskinen K, Tossavainen A, Vehmas T. High-resolution computed tomography classification of lung fibrosis for patients with asbestos-related disease. *Scand J Work Environ Health* 2001;27(2):106-12.
53. Kusaka Y, Hering KG, Parker JE. International classification of HRCT for occupational and environmental respiratory diseases. Tokyo: Springer; 2005.
54. Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P, Rubens MB, Lee YC, Desai SR, *et al.* Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology* 2003;229:731-6.
55. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:163-9.
56. Paris C, Benichou J, Raffaelli C, Genevois A, Fournier L, Menard G, *et al.* Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos. *Scand J Work Environ Health* 2004;30(3):206-14.
57. Silva CI, Muller NL, Neder JA, Nogueira CR, Napolis LM, Terra-Filho M, *et al.* Asbestos-related disease: progression of parenchymal abnormalities on high-resolution CT. *J Thorac Imaging* 2008;23(4):251-7.
58. Gamsu G, Aberle DR. CT findings in pulmonary asbestosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Aug;165(2):486-7.
59. Sette A, Neder JA, Nery LE, Kavakama J, Rodrigues RT, Terra-Filho M, *et al.* Thin-section CT abnormalities and pulmonary gas exchange impairment in workers exposed to asbestos. *Radiology* 2004;232(1):66-74.
60. Banks DE, Runhua S, McLarty J, Cowl CT, Smith D, Tarlo SM, *et al.* American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. *Chest* 2009;135:1619-27.
61. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, *et al.* Early lung cancer action project: initial findings on repeat scanning. *Cancer* 2001; 92: 153-159.
62. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, *et al.* Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association project. *J Clin Oncol* 2002; 20: 911-920.
63. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, *et al.* CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259-265.
64. Diederich S, Wormanns D, Semik M, *et al.* Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002; 222: 773-781.
65. Ameille J, Brochard P, Letourneux M, Paris C, Paireon JC. [Asbestos-related cancer risk in the presence of asbestosis or pleural plaques]. *Rev Mal Respir*. 2009 Apr;26(4):413-21
66. Oksa P, Klockars M, Karjalainen A, Huuskonen MS, Vattulainen K, Pukkala E, *et al.* Progression of asbestosis predicts lung cancer. *Chest* 1998;113(6):1517-21.
67. Reid A, De KN, Ambrosini GL, Olsen N, Pang SC, Berry G, *et al.* The effect of asbestosis on lung cancer risk beyond the dose related effect of asbestos alone. *Occup*

Environ Med 2005;62(12):885-9.

68.Tiitola M, Kivisaari L, Huuskonen MS, Mattson K, Koskinen H, Lehtola H, *et al.* Computed tomography screening for lung cancer in asbestos-exposed workers. *Lung Cancer* 2002;35(1):17-22.

69.Vierikko T, Jarvenpaa R, Autti T, Oksa P, Huuskonen M, Kaleva S, *et al.* Chest CT screening of asbestos-exposed workers: lung lesions and incidental findings. *Eur Respir J* 2007;29(1):78-84.

70.Minniti S, Valentini M, Pozzi MR. Low-dose helical chest CT in asbestos-exposed workers in the Veneto Region: preliminary results. *Radiol Med* 2005;110(4):317-24.

71.Das M, Muhlenbruch G, Mahnken AH, Hering KG, Sirbu H, Zschesche W, *et al.* Asbestos Surveillance Program Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT. *Eur Radiol* 2007;17(5):1193-9.

72.Clin B, Morlais F, Guittet L, Gislard A, Marquignon MF, Paris C, *et al.* Performance of chest radiograph and CT scan for lung cancer screening in asbestos-exposed workers. *Occup Environ Med* 2009;66(8):529-34.

73.Fasola G, Belvedere O, Aita M, Zanin T, Follador A, Cassetti P, *et al.* Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial--an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist* 2007;12(10):1215-24.

74.Roberts HC, Patsios DA, Paul NS, DePerrot M, Teel W, Bayanati H, *et al.* Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):620-8.

75.MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, *et al.* Fleischner Society. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*.2005;237:395-400.

76.Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, *et al.* Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest Xray (CXR). *Lung Cancer* 2007; 58: 50–58.

77.Infante M, Lutman FR, Cavuto S, *et al.* Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008; 59: 355–363.

78.Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, *et al.* Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 69S–77S.

79.Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M, U.S.Preventive Services Task Force. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140(9):740-53.

80.Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297(9):953-61.

3.2.2 IRM et Pet-Scan

Pr Marie-France CARETTE

Radiologue PUPH, Hôpital Tenon, APHP

1. Introduction générale sur le thème

Les pathologies liées à l'exposition à l'amiante sont multiples, essentiellement pleurales : plaques pleurales pariétales, fibrose pleurale viscérale étendue, épanchements pleuraux bénins, et mésothéliome ; mais aussi parenchymateuses : atélectasies rondes de Hanke, fibrose (asbestose proprement dite) et cancer bronchique. Il serait plus rarement décrit des mésothéliomes péritonéaux, des cancers gastriques, rénaux, oropharyngés ou laryngés, voire des leucémies ^[1]. Le mésothéliome, bien que rare (100 cas/million/an chez les sujets exposés par opposition à 1 cas/million/an dans la population générale) ^[2], n'en reste pas moins la complication la plus redoutée. Après la radiographie du thorax, peu sensible, c'est actuellement le scanner qui semble le mieux à même d'assurer le suivi post-professionnel des sujets exposés à l'amiante puisqu'il est capable, avec une grande sensibilité, d'explorer la plèvre et le parenchyme pulmonaire ^[3-6]. Il s'agit cependant d'un examen irradiant. Actuellement, le suivi par IRM ou TEP-Scan est une pratique inexistante. Ces examens peuvent intervenir en seconde ligne, comme complément à un scanner ayant montré une image faisant craindre une complication, en particulier un mésothéliome ^[7] ou un cancer bronchique ^[8]. En dépistage, l'IRM aurait pour avantage de ne pas être irradiante, mais il faudrait démontrer qu'elle peut remplacer le scanner, ce dont on pourrait douter de prime abord, lorsque l'on connaît les artéfacts de susceptibilités magnétiques pour l'étude du parenchyme pulmonaire et l'hypothèse de faible signal d'une plaque pleurale, et ce, d'autant plus qu'elle est calcifiée. La TEP est comme le scanner un examen irradiant et, pour rechercher uniquement des plaques pleurales qui risqueraient de ne pas fixer le traceur, son usage paraîtrait disproportionné et coûteux ; quant à l'accessibilité, elle semble être un problème à la fois pour l'IRM et pour la TEP ^[9].

On pourrait cependant imaginer qu'une fois le patient reconnu porteur de plaques pleurales par le scanner, et indemnisé, en l'absence de fibrose pulmonaire sur ce scanner initial, le seul intérêt du suivi soit d'éliminer l'apparition d'une complication, un mésothéliome ou un cancer bronchique. Il faudrait dans ce cas démontrer que l'IRM ou la TEP sont de meilleurs outils que le scanner, à la fois pour les deux recherches, pleurale et parenchymateuse. À notre connaissance, personne n'a à ce jour étudié le dépistage du cancer bronchique par IRM ou TEP-Scan, même si l'utilisation de cette dernière a pu être évoquée ^[10, 11] ou si elles sont utilisées de seconde intention devant la découverte d'un nodule dans cette population ^[12, 13]. Même si le mésothéliome est une tumeur rare – dont la fréquence augmente –, son très mauvais pronostic, avec une survie de quatre à douze mois après le diagnostic en l'absence de traitement, et l'avancée des thérapeutiques devant des formes débutantes, qui permettrait des survies plus prolongées ^[14], nous interpelle sur la fréquence actuelle des explorations lors du suivi des patients exposés à l'amiante, espacée en raison du caractère irradiant des explorations proposées. L'IRM permettrait peut-être un suivi plus rapproché non irradiant ; le problème majeur deviendrait alors l'accès aux machines compte tenu de l'importance de la population exposée.

Notre but est de déterminer, par l'étude de la littérature récente, la place de l'IRM et/ou de la TEP-Scan dans la stratégie du suivi post-professionnel des patients ayant été exposés à l'amiante.

2. Stratégie de recherche bibliographique

Les recherches ont été réalisées dans MedLine avec les entrées suivantes :

« *Asbestos AND magnetic resonance imaging* » ; cette recherche sans limite, en langue française et anglaise, donnant 20 références.

« Asbestos AND (Positron-Emission Tomography [MeSH] OR « Tomography, Emission-Computed » [MESH] OR PET OR « positron emission tomography»); cette recherche sans limite, en langue française et anglaise, donnant 18 références.

« screening for lung cancer»[All Fields] AND (« magnetic resonance imaging»[MeSH Terms] OR («magnetic»[All Fields] AND « resonance»[All Fields] AND « imaging»[All Fields]) OR « magnetic resonance imaging»[All Fields] OR « mri»[All Fields]) AND (English[lang] OR French[lang]); cette recherche sans limite, en langue française et anglaise, ne donnant aucune référence.

«screening for lung cancer» AND PET OR (Positron-Emission Tomography [MeSH] OR «Tomography, Emission-Computed » [MESH] OR PET OR « positron emission tomography»); sans limite, en langue française et anglaise, donnant 5 références.

«Diffusion MRI AND asbestos»”; cette recherche sans limite, sans précision de langue, donnant 1 référence.

« pleural thickening AND PET » ; cette recherche sans limite, sans précision de langue, donnant 19 références.

(Extra[All Fields] AND (« pleura»[MeSH Terms] OR « pleura»[All Fields] OR « pleura»[All Fields]) AND « fat»[All Fields]) AND PET[All Fields]; cette recherche sans limite, sans précision de langue, ne donnant aucune référence.

« Lung fibrosis AND PET » ; cette recherche sans limite, sans précision de langue, donnant 61 références.

3. L'IRM (modalités de réalisation, performances, limites et bénéfices-risques) au décours d'une exposition à l'amiante

L'IRM, ou Imagerie par résonance magnétique, est une technique fondée sur le signal recueilli après excitation des protons. Cette technique permet non seulement d'obtenir des images avec une excellente résolution en contraste, mais aussi des études fonctionnelles des tissus et des vaisseaux. Les types de machines et les séquences sont très nombreux et évoluent rapidement, rendant les études difficilement comparables dans le temps. Les différentes recherches bibliographiques ont permis de retenir 24 références recoupant l'IRM et l'asbestose. Nous n'avons trouvé qu'une référence pour une étude en IRM de diffusion^[15], elle concernait un mésothéliome péritonéal.

IRM et dépistage

Seules deux publications nous paraissent répondre à cette rubrique.

La première, de Bekkelund^[16] (ndp : C), datant de 1998, est réalisée pour l'IRM, avec des techniques anciennes. Cette publication montrait, chez 17 patients, que l'IRM, réalisée avec asservissement cardiaque (acquisition en diastole), pondérée en T2 (TR : 2181 ; TE : 30/100) et en T1 (TR : 100 ; TE : 21), sans puis après injection de gadolinium, était plus performante que la radiographie standard, en s'appuyant sur l'ILO (*International Labour Organization*) score. Avec cette technique IRM, les plaques apparaissaient en hypersignal en T1 et en T2 et ne se rehaussaient pas après injection de gadolinium. L'IRM montrait, mieux que la radiographie standard, la fibrose (13 vs 5), les adénopathies, les atélectasies rondes (1 cas) et l'ILO apprécié à 7.7 +/- 3.8 passe à 9.8 +/- 2 (p : 0.01) avec l'IRM, où le score n'est jamais inférieur à celui de la radiographie standard et était plus élevé chez 9 des 17 patients. Le score IRM était aussi inversement corrélé au VEMS (exprimé en pourcentage du VEMS théorique). Enfin, l'IRM n'a pas mis en évidence d'épaississements septaux, d'atélectasie en bande ou d'aspect en rayon de miel. Cette étude a cependant des limites puisqu'elle ne comporte pas de gold standard qu'aurait pu être le scanner.

La seconde étude est plus récente (2004), mais n'est pas encore de l'époque du scanner volumique et utilise pour le scanner des coupes séquentielles en haute résolution pour le parenchyme et une spirale injectée de 5 mm pour le médiastin. Cette étude de Weber^[17] (ndp : B > C), visant essentiellement l'étude de la plèvre chez 21 patients, utilise une IRM 1.5T, avec acquisition de séquences T2w-TSE (*Turbo-spin-echo* pondéré T2) asservies à la respiration et T1w-TSE en apnée sans injection, puis en T1w-TSE avec injection de contraste et suppression de la graisse (FS) ; ces séquences étant acquises en haute

résolution (< 1 mm). Pour visualiser les plaques pleurales il était utilisé un T2* court (TE : 0.5 ms), une séquence pulsée et une technique de reconstruction radiale de l'espace k, cela avant et après injection de gadolinium. Les résultats étaient étudiés par 4 observateurs avec calcul du kappa pour étude de la concordance interobservateur. Le résultat montre une concordance interobservateur semblable entre TDM et IRM pour la détection des plaques pleurales et une concordance interobservateur supérieure pour le scanner pour la détection des plaques calcifiées (P : 0.03) et pour l'IRM, concernant l'épanchement pleural, l'épaississement pleural, et l'étude de la graisse extra-pleurale (P < 0.05). Le kappa était aussi supérieur pour l'IRM pour la détection de mésothéliome, mais sans signification (p : 0.48). La limite de l'étude est son ancienneté par rapport à la qualité des scanners volumiques que nous pouvons obtenir actuellement avec étude multiplan dynamique. Les résultats ne sont donnés qu'en type de kappa, sensibilité ou spécificité ; à aucun moment nous n'avons à notre disposition la quantification des éléments observés ; par exemple, on ignore combien de mésothéliomes ont été mis en évidence chez ces 21 patients.

IRM et plaques pleurales

Les plaques pleurales sont des zones de fibrose circonscrites formées de fibres hyalines et collagènes, localisées entre la plèvre pariétale et le fascia endothoracique, et touchant les deux héli-thorax. Au scanner, elles ont une limite bien nette et sont séparées de la côte ou des tissus sous-jacents par un liseré graisseux. En 1999, elles étaient décrites chez 18 des 30 patients explorés par Boraschi^[18] par IRM 0.5 ou 1.5T comme des lésions en hyposignal sur les séquences pondérées T1, avec ou sans injection de produit de contraste, sur les séquences en densité de protons et sur les séquences pondérées T2. Une seule des plaques visualisées apparaissait en hypersignal en densité de proton et en T2 avec aspect hétérogène en T1 après injection de gadolinium, comme les 11 mésothéliomes visualisés chez les 30 patients explorés. Ce taux élevé de mésothéliome est expliqué par la sélection des patients, ayant tous, à la base, un passé d'exposition à l'amiante et une image radiologique standard ou un scanner montrant une lésion pleurale.

Sur l'étude de Weber^[17] (ndp : B > C), toutes les plaques pleurales vues en scanner étaient retrouvées sur l'IRM. Elles apparaissaient en signal hypo-intense en T2 et iso-intense au muscle en T1. L'estimation des plaques calcifiées était possible en reconstruction radiale, qui par ailleurs majore les artéfacts à l'interface plèvre poumon. Pour l'auteur, ce type de reconstruction majorerait le signal de la zone hyaline, et le vide de signal de la calcification serait par contraste mieux visible. Les plaques non calcifiées ont un signal plus élevé que les plaques calcifiées. En T2 il existe pour certaines plaques une limite hyper-intense entre la plaque en hyposignal et le parenchyme pulmonaire. Cet aspect est mal expliqué ; il peut s'agir d'une zone inflammatoire ou de zones vasculaires au contact d'une zone hyaline. Le kappa pour la concordance interobservateur entre TDM et IRM était semblable avec 0.72 (0.44 à 0.82) pour l'IRM et 0.73 (0.54 à 0.80) pour le scanner ; la sensibilité médiane était de 97.5 (97 à 100 %) pour l'IRM et de 100 % (50 à 100 %) pour le scanner. Par contre, la concordance interobservateur était supérieure pour le scanner 0.86 (0.76 à 0.98) à celle de l'IRM : 0.72 (0.66-0.92), pour la détection des plaques calcifiées (P : 0.03) ; avec une sensibilité médiane de 94 % (84-100 %) pour le scanner et de 88 % (85-92 %) pour l'IRM. Globalement, 3 lecteurs préféraient l'étude en T1 sans injection pour leur recherche, seul le quatrième lecteur préférait le T1 avec injection.

IRM et épaississement pleural

L'épaississement pleural diffus (EPD) est une fibrose de la plèvre viscérale consécutive aux épanchements pleuraux bénins. Miles^[19] rapporte que le scanner est supérieur à la radiographie standard pour visualiser les épaississements pleuraux diffus (EPD) et présume que l'IRM et la TEP-Scan pourraient être utiles pour distinguer un EPD d'un mésothéliome (article de journal ; ndp : 0). L'étude de Weber^[17] (ndp : B > C) montre que la concordance interobservateur est meilleure pour poser le diagnostic d'EPD avec l'IRM qu'avec le scanner : 0.71 (0.46-1.00) *versus* 0.23 (0.13-0.70), (P : 0.03). La mesure de cet épaississement est aussi différente en IRM et en scanner ; plus épais en IRM. Cet

épaississement a un hyposignal sur les séquences pondérées T1 et T2. On peut rapprocher de l'épaississement pleural l'épaississement péricardique ; chez 4 patients exposés, ayant une atteinte pleurale en radiographie standard, un examen TDM en haute résolution et une IRM en séquences spin écho étaient réalisés ; seule l'IRM montrait l'existence d'un épaississement péricardique chez 2 patients ^[20] (ndp : < C) ; l'IRM montrait en outre des éléments hémodynamiques en faveur du mauvais remplissage du VD. À l'inverse, chez les mêmes patients, le scanner montrait une fibrose chez 3 patients et des calcifications péricardiques chez 1 patient sans épaississement péricardique, non vues en IRM.

IRM et épanchement pleural

L'IRM est supérieure au scanner pour la détection des épanchements pleuraux et pourrait différencier les types d'épanchements ^[21]. Le rattachement de cet épanchement pleural à une origine asbestosique est fonction des lésions associées et décelables : épaississement pleural diffus, atélectasie ronde sous-jacente, plaques pleurales, ou à l'inverse image tumorale maligne. L'étude de Weber ^[17] (ndp : B > C) montre un kappa plus élevé pour la détection d'un épanchement pleural par IRM : 0.87 (0.74-1.00) que par scanner : 0.62 (0.45-1.00) ; la distinction entre épanchement pleural et EPD étant également plus facile en séquences pondérée T2, où l'épanchement apparaît en hypersignal et l'EPD en hyposignal. C'est cette dernière séquence qui était préférée par tous les lecteurs pour la recherche d'épanchement.

IRM et graisse extra-pleurale

Certes, il ne s'agit pas là d'un signe de retentissement de l'exposition à l'amiante, mais la visualisation de cette graisse extra-pleurale peut être importante pour préciser l'existence d'un envahissement de la paroi. Or, l'IRM semble, selon l'étude de Weber ^[17] (ndp : B > C), être visible avec un meilleur consensus interobservateur en IRM (0.70 : 0.70-1.00) qu'en scanner (0.56 : 0.32-1.00), (P : 0,04).

IRM et masse pleurale

Falaschi ^[22] (ndp : C) en 1996 montrait dans une étude de 34 patients qu'un hypersignal en densité de proton et en séquences pondérées T2 était observé pour les 18 tumeurs pleurales malignes et pour 2/16 tumeurs bénignes, donnant une sensibilité de 100 %, une spécificité de 87 % et une valeur prédictive négative de 100 % pour ce signe. Plus récemment, Bruns ^[9] (étude de cas et revue ; ndp : C) rapporte que l'IRM semble avoir une meilleure précision/exactitude que le scanner pour déterminer le caractère malin ou bénin d'une masse pleurale.

IRM et mésothéliome

L'étude de Boraschi ^[18], concernant 30 patients exposés à l'amiante ayant une imagerie standard ou scannographique anormale pour la plèvre, avec *in fine* 18 patients ayant des plaques pleurales et 11 patients un mésothéliome, montre pour l'IRM une sensibilité de 100 %, une spécificité de 95 % et une exactitude diagnostique de 97 % pour le classement des images comme malignes, les mésothéliomes ayant, comme une seule des plaques pleurales, un hypersignal en densité de proton et en séquence pondérée T2, avec aspect hétérogène en T1 après injection de gadolinium.

Dans le cadre du bilan d'extension du mésothéliome prouvé histologiquement, chez 34 patients opérés, 10 étant non résécables, Patz ^[23] (ndp : B/C) montre que les résultats, du scanner séquentiel sans injection pour un nombre non déterminé de patients et de l'IRM 1.5T, sont similaires quant à la prévision de l'opérabilité de la paroi, du diaphragme ou du médiastin. Cette similitude est retrouvée dans l'étude de concordance de Weber ^[17] (ndp : B > C) avec un kappa à 0.63 (0.53-1.00) pour l'IRM et 0.58 (0.58-1.00) pour le scanner. Par contre, une tendance à la différence était retrouvée (p : 0.06) pour l'infiltration des structures du médiastin : 0.82 (0.64-1.00) pour l'IRM par opposition à 0.64 (0.05-1.00) pour le scanner. De même pour l'envahissement de la paroi (P : 0.23) avec 0.89 (0.77-1.00) pour l'IRM *versus* 0.64 (0.64-1.00) pour le scanner. La meilleure séquence pour faire le diagnostic de

mésothéliome semblait être la séquence pondérée T1 avec injection et suppression de la graisse. Cette séquence est également rapportée comme la meilleure séquence pour l'étude de l'envahissement par contigüité^[24] et elle est jugée supérieure au scanner avec injection dans l'étude de 34 patients ayant 18 mésothéliomes ; mais il ne s'agit pas de scanner volumique. Globalement, le mésothéliome apparaît en signal hypo ou iso-intense au muscle en séquence pondérée T1, en hypersignal en séquence pondérée T2, et prend le contraste de façon hétérogène. Il atteint le plus souvent l'entièreté de la surface pleurale, en particulier la plèvre médiastine. Un aspect nodulaire irrégulier, une infiltration des scissures, de la paroi et du diaphragme sont suggestifs dans le contexte, mais ne permettent pas de porter le diagnostic histologique, cet aspect ne conduisant qu'au diagnostic de malignité. L'envahissement des structures osseuses serait plus fréquent avec les autres tumeurs pleurales malignes qu'avec le mésothéliome^[24]. Compte tenu des nouvelles possibilités thérapeutiques (anti-VEGF), l'IRM de perfusion pourrait avoir un intérêt pronostique^[25].

IRM et asbestose

On sait que la radiographie standard (classification ILO) est mal corrélée avec le grade histopathologique de la fibrose et que cette radiographie peut être normale dans 18 % des cas, alors que le scanner, incluant des coupes en décubitus ventral, est plus sensible que la radiographie standard. Les lésions observées sont très voisines de la fibrose idiopathique, mais l'association à un épaississement pleural diffus est un bon signe en faveur de l'asbestose chez un patient exposé^[1]. En cas d'atélectasie ronde, nous avons pu observer, chez un patient ayant un cancer prouvé par biopsie transthoracique et une atélectasie ronde de contigüité, qu'en angio-IRM l'atélectasie ronde prenait le contraste lors de la perfusion pulmonaire et le cancer, lors de la perfusion systémique (un cas personnel non publié).

IRM et cancer induit par l'exposition à l'amiante

L'aspect d'un cancer induit par une exposition à l'amiante n'est pas différent des cancers non induits par une maladie professionnelle^[26]. Il faut simplement le distinguer, sur ce terrain, d'une plaque pleurale scissurale et d'une atélectasie ronde.

Avis et recommandations

L'IRM, apparaissant de performance identique au scanner non volumique pour détecter les plaques pleurales à condition d'utiliser les séquences adaptées ; étant décrite comme supérieure au scanner non volumique pour les autres pathologies pleurales ; et compte tenu de son caractère non irradiant pour des explorations potentiellement répétées, pourrait être envisagée comme moyen de dépistage ou plutôt de suivi d'un premier dépistage par scanner. Il conviendrait cependant de prévoir une étude multicentrique comparative entre scanner multidétecteur d'une part et IRM d'autre part, incluant une IRM de diffusion.

4. La TEP-Scan (modalités de réalisation, performances, limites et bénéfices-risques) au décours d'une exposition à l'amiante

La TEP, ou Tomographie par émission de positons, utilise le plus souvent comme marqueur le **FDG** ou *Fluoro-Deoxy-Glucose*. C'est une imagerie se fondant sur le caractère hypermétabolique ou non de la voie du glucose des cellules constituant l'image observée. Un hypermétabolisme, source d'un piégeage du traceur au sein de la cellule, responsable d'une fixation élevée, est en règle générale en rapport avec le caractère malin, mais aussi parfois inflammatoire de l'image. L'intensité de fixation est appréciée par le SUV ou *Standard Uptake Value*. L'acquisition, qui dure plusieurs minutes, ne peut être réalisée en apnée, ce qui explique une faible résolution spatiale pour le thorax. L'examen n'a pas de valeur chez un patient ayant une hyperglycémie ; il est irradiant ; enfin, l'acquisition demande une « correction d'atténuation » qui est au mieux réalisée actuellement grâce à une acquisition TDM concomitante, majorant l'irradiation.

Les recherches bibliographiques ont permis de retrouver 19 références croisant la TEP et l'exposition à l'amiante. La majorité de ces publications porte sur le mésothéliome.

Dans le contexte de l'exposition à l'amiante, son utilité va croissante, mais le plus souvent en seconde intention, pour faire le bilan d'extension de la maladie observée.

La TEP-FDG et dépistage

Il n'y a pas d'article répondant réellement à cette rubrique. Melloni en 2004 ^[27] (ndp : B/C) a exploré 30 patients exposés à l'amiante (2000-2003) par caméra CDET (*Coïncidence Detection Emission Tomography*), 60 mn après injection de 18-FDG. La sélection des patients s'appuyait sur l'existence d'une imagerie thoracique, standard ou par scanner, anormale, comportant des plaques pleurales, un épaississement pleural diffus et/ou des signes d'asbestose. Les résultats CDET étaient comparés à ceux du scanner, et aux explorations complémentaires en cas de résultats positifs : thoracocentèse, biopsie pleurale, vidéothoroscopie, bronchoscopie. Six patients avaient un mésothéliome (3 étaient symptomatiques), qui dans tous les cas fixaient le FDG ; dans deux de ces cas le résultat de l'examen CDET était supérieur à ceux du scanner. Un cancer avec épanchement pleural était aussi détecté. Il y avait 5 faux positifs : 3 épanchements pleuraux, une atélectasie ronde, et un nodule bénin. Aucun des patients n'ayant que des plaques pleurales ne fixait le FDG. La sensibilité de l'examen était de 89 % et la spécificité de 71 % pour la malignité. L'auteur concluait à un intérêt de cet examen non invasif pour suivre des patients sélectionnés exposés à l'amiante.

La TEP-FDG et plaques pleurales

Comme on vient de le voir, les plaques pleurales ne fixaient le FDG chez aucun des 15 patients ayant des plaques pleurales chez les 30 patients exposés à l'amiante et explorés par gamma caméra en coïncidence (CDET) par Melloni ^[27] (ndp : B/C). Lonneux ^[28] présente 3 cas de fixation de plaque pleurale lors d'une scintigraphie au 111-pentétréotide, ce qui indiquerait un certain degré d'expression des récepteurs de la somatostatine.

La TEP-FDG et épaississement et/ou épanchement pleural

La TEP-FDG n'a pas pour but de détecter les épanchements pleuraux ; par contre, devant un épanchement pleural, plusieurs publications rapportent des cas où la TEP a mis en évidence le mésothéliome sous-jacent ^[29,30]. Chez 83 patients, dont 63 avec un épanchement pleural et 20 avec un épaississement pleural, Orki ^[31] (ndp : C/B) a montré que la TEP-FDG avait une sensibilité de 100 % pour la malignité, une spécificité de 94.8 % et une exactitude de 97.5 % ; les deux faux positifs étant en rapport avec une tuberculose. La TEP est donc capable de distinguer un épaississement pleural diffus d'un mésothéliome ^[19]. Il faut noter la possibilité de TEP-FDG positive en cas d'antécédent de pleurodèse au talc ^[32,33] ou en cas d'infection ^[34]. En 2004, indépendamment de toute notion de contact avec l'amiante, la TEP-FDG explorant de façon prospective 98 patients ayant un épanchement pleural ou un épaississement pleural retrouve une sensibilité pour la malignité de 96.8 %, une spécificité de 88.5 %, une VPN de 93.9 %, une VPP de 93.8 % ^[35]. Carretta ^[36] fait remarquer la possibilité de faux négatif en cas de mésothéliome de type épithélial.

La TEP-FDG et graisse extra-pleurale

Aucune publication trouvée sur ce sujet.

La TEP-FDG et masse pleurale

Bruns ^[9] rapporte que la TEP-Scan semble avoir, comme l'IRM, une meilleure précision/exactitude que le scanner pour déterminer le caractère malin ou bénin d'une masse pleurale (étude de cas et revue : ndp < C). En 2004, Haberkorn ^[37], quant à lui, évoque une supériorité de la TEP-FDG également par rapport à l'IRM, mais admet qu'il est nécessaire de faire des études pour évaluer les capacités de la TEP à différencier les pathologies malignes des pathologies inflammatoires.

La TEP-FDG et mésothéliome

Sur le plan diagnostique, Bénard ^[38] (ndp < C) démontre en 1998, sur une série de 28 patients consécutifs, qu'avec un seuil de positivité à partir de 2.0 de SUV, cet examen a une sensibilité de 91 % et une spécificité de 100 %. Chez 15 patients consécutifs atteints de mésothéliome histologiquement prouvé ^[39] (ndp : B), la comparaison entre un scanner sans et avec injection en coupes de 2 mm intéressant l'ensemble du corps, et la TEP-FDG avec fusion d'image au CT, ne montre pas de différence pour l'étude de la tumeur elle-même (T), mais est en faveur de la TEP pour la recherche d'adénopathies médiastinales et de métastases à distance, l'examen conduisant à une modification de stratégie thérapeutique chez un tiers des patients (33.3 %). Ces données sont confirmées par une étude plus récente, de 2009 ^[40], sur 9 patients. Omura ^[41] décrit des zones très hypofixantes au sein de la paroi sièges des zones de mésothéliome ; en particulier sur les acquisitions coronales. Pour eux, ces zones « noires » avec augmentation de l'asbeste, du *gastrine-releasing peptide*, de l'ostéopontine, et avec réduction de la fixation du glucose, sont caractéristiques du mésothéliome. Ainsi, La TEP-FDG semble avoir un intérêt majeur dans la prise en charge des mésothéliomes ^[42].

La TEP-FDG et asbestose

La TEP-FDG a été utilisée pour étudier 10 atélectasies rondes chez 9 patients ^[43]; aucune ne montrait un hypermétabolisme. Chez les deux patients de Melloni ^[27] ayant une atélectasie ronde, l'une fixait le FDG avec une intensité modérée (grade 1), le contrôle histologique montrait une fibrose pleurale. Si l'on considère le diagnostic de fibrose parenchymateuse par TEP-FDG/CT, une publication récente ^[44] montre que, chez 36 patients atteints de fibrose idiopathique pulmonaire (FIP : 18) ou d'autres atteintes parenchymateuses diffuses (18), tous avaient une hyperfixation du FDG au niveau du parenchyme pulmonaire, avec des SUV à 2.9 +/- 1.1 pour la FIP et 2.7 +/- 0.9 pour les autres pneumopathies diffuses ; cette fixation étant corrélée au score de santé global, à la capacité vitale forcée et à la capacité de transfert. Les zones de fixation étaient essentiellement les zones de verre dépoli, de réticulations et de rayon de miel. Ces observations ne présageaient cependant pas forcément des capacités de dépistage d'une fibrose asbestosique. Cette fixation dans les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) est également étudiée par Umeda ^[45], qui explore 55 patients atteints de PII, dont 21 fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI), 18 pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) et 11 pneumopathies organisées cryptogéniques (POC). Pour lui, la fixation précoce du FDG est significativement plus importante pour la POC (2.47 +/- 0.74) que pour la FPI (0.99 +/- 0.29, p : 0.0002) ou la PINS (1.22 +/- 0.44, p : 0.0025), permettant un diagnostic différentiel avec un seuil de SUV de 1.5, une sensibilité de 90,9 %, une spécificité de 94.3 % et une exactitude de 93,5 %. Le calcul de l'index de rétention du FDG (RI-SUV), qui repose sur deux acquisitions, la première à 60 mn et la seconde à 180 mn de l'injection du FDG, aurait une valeur d'évolutivité et/ou pronostique, seules les FPI et les PINS qui détériorent leur fonction respiratoire dans l'année ayant un RI-SUV élevé, à 13.0 +/- 8.9 % *versus* -16.8 +/- 5.9 % pour le groupe stable (p < 0.0001). Si l'on prend le seuil de 0 % pour le RI-SUV, un seuil supérieur permet de distinguer les PII évolutives avec une sensibilité, une spécificité et une exactitude de 95.5 %, 100 % et 97.8 %, respectivement. Il reste cependant difficile de tirer de ces deux articles une hypothèse quant au diagnostic de fibrose asbestosique.

La TEP-FDG et cancer induit par l'exposition à l'amiante

Aucun article n'a spécifiquement traité à l'aspect d'un cancer induit par une exposition à l'amiante. Plusieurs articles démontrent que dans des pneumopathies fibrosantes induisant un granulome (sarcoïdose, silicose) la TEP-FDG n'a pas de valeur discriminante pour distinguer un cancer d'une masse de fibrose ^[46] ; mais il n'est pas possible d'extrapoler à la fibrose asbestosique.

Avis et recommandations

Même si le potentiel de la TEP-FDG apparaît énorme et doit certainement conduire à ce qu'elle soit utilisée en seconde intention pour déterminer s'il existe un mésothéliome, en cas d'épanchement pleural, en cas d'épaississement pleural, ou pour faire le bilan d'extension d'un mésothéliome ou d'une cancer bronchique induit par l'exposition à l'amiante ; la TEP ne paraît pas pouvoir être proposée comme examen de surveillance ou de dépistage compte tenu de son caractère irradiant, de son coût et de ses faibles possibilités d'accès.

5. Conclusion générale sur le thème

Compte tenu des capacités de l'IRM et de son caractère non irradiant on pourrait envisager qu'elle puisse permettre le suivi de sujets préalablement sélectionnés par scanner comme ayant de réels stigmates d'exposition à l'amiante avec plaques pleurales et épaississements pleuraux démontrés bénins initialement. Ailleurs l'IRM ne doit être utilisée qu'en seconde intention, comme la TEP-FDG.

Références bibliographiques

1. Chong S., Lee K.S., Chung M.J., Han J., Kwon O.J., Kim T.S. « Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings ». *Radiographics* 2006;26:59-77.
2. Porret E., Madelaine J., Galateau-Salle F., Bergot E., Zalcman G. « Epidemiology, molecular biology, diagnostic and therapeutic strategy of malignant pleural mesothelioma in 2007 - an update ». *Rev Mal Respir* 2007;24: 6S157-6S164.
3. Banks D.E., Runhua S., McLarty J., Cowl C.T., Smith D., Tarlo S.M., et al. « American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos ». *Chest* 2009;135:1619-27.
4. Beigelman-Aubry C., Ferretti G., Mompont D., Ameille J., Letourneux M., Frija J., et al. « Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante ». *J Radiol* 2007;88:845-62.
5. Beigelman-Aubry C., Ferretti G., Mompont D., Ameille J., Letourneux M., Laurent F. « Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante ». *Rev Mal Respir* 2007;24:759-81.
6. Paris C., Thierry S., Brochard P., Letourneux M., Schorle E., Stoufflet A., et al. « Pleural plaques and asbestosis: dose- and time-response relationships based on HRCT data ». *Eur Respir J* 2009;34:72-9.
7. Entwisle J. « The use of magnetic resonance imaging in malignant mesothelioma ». *Lung Cancer* 2004;45:S69-S71.
8. Joshi S.C., Pant I., Hamzah F., Kumar G., Shukla A.N. « Integrated positron emission tomography/computed tomography fusion imaging: an emerging gold standard in lung cancer ». *Indian J Cancer* 2008;45:137-41.
9. Bruns A.S., Mastrorade J.G. « Imaging of pleural masses: which to choose? ». *Respir Med* 2008;102:328-331.
10. Kagna O., Solomonov A., Keidar Z., Bar-Shalom R., Fruchter O., Yigla M., Israel O., Guralnik L. « The value of FDG-PET/CT in assessing single pulmonary nodules in patients at high risk of lung cancer ». *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:997-1004.
11. Rossi A., Maione P., Colantuoni G., Gaizo F.D., Guerriero C., Nicoletta D., Ferrara C., Gridelli C. « Screening for lung cancer: New horizons? ». *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:311-20.
12. Tsushima Y., Tateishi U., Uno H., Takeuchi M., Terauchi T., Goya T., Kim E.E. « Diagnostic performance of PET/CT in differentiation of malignant and benign non-solid solitary pulmonary nodules ». *Ann Nucl Med* 2008;22:571-7.
13. Wilson D.O., Weissfeld J.L., Fuhrman C.R., Fisher S.N., Balogh P., Landreneau R.J., Luketich J.D., Siegfried J.M. « The Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan ». *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:956-61.
14. Grondin S.C., Sugarbaker D.J. « Malignant mesothelioma of the pleural space ». *Oncology (Williston Park)* 1999;13:919-926.
15. Takeuchi N., Nakai M., Sato M. « A case of omental mesothelioma presenting with laminar thickening of omentum-appearances of diffuse malignant peritoneal mesothelioma ». *Gan To Kagaku Ryoho* 2008;35:677-81.
16. Bekkelund S.I., Aasebo U., Pierre-Jerome C., Holmboe J. « Magnetic resonance imaging of the thorax in the evaluation of asbestosis ». *Eur Respir J* 1998;11:194-197.
17. Weber M.A., Bock M., Plathow C., Wasser K., Fink C., Zuna I., Schmahl A., Berger I., Kauczor H.U., Schoenberg S.O. « Asbestos-related pleural disease: value of dedicated magnetic resonance imaging techniques ». *Invest Radiol* 2004;39:554-564.
18. Boraschi P., Neri S., Braccini G., Gigoni R., Leoncini B., Perri G. « Magnetic resonance appearance of asbestos-related benign and malignant pleural diseases ». *Scand J Work Environ Health* 1999;25:18-23.
19. Miles S.E., Sandrini A., Johnson A.R., Yates D.H. « Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review ». *J Occup Med Toxicol* 2008;3:20.
20. Jarad N.A., Underwood S.R., Rudd R.M. « Asbestos-related pericardial thickening detected by magnetic resonance imaging ». *Respir Med* 1993; 87:309-312.
21. Davis S.D., Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Cahill P.T., Yi Y. « MR imaging of pleural effusions ». *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:192-8.
22. Falaschi F., Battolla L., Mascalchi M., Cioni R., Zampa V., Lencioni R., Antonelli A., Bartolozzi C. « Usefulness of MR signal intensity in distinguishing benign from malignant pleural disease ». *AJR*

1996;166:963-8.

23.Patz E.F., Shaffer K., Piwnica-Worms D.R., Jochelson M., Sarin M., Sugarbaker D.J., et al. « Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability ». *AJR* 1992;159:961-6.

24.Knuutila A., Kivisaari L., Kivisaari A., Palomäki M., Tervahartiala P., Mattson K. « Evaluation of pleural disease using MR and CT. With special reference to malignant pleural mesothelioma ». *Acta Radiol* 2001;42:502-7.

25.Yamamuro M., Gerbaudo V.H., Gill R.R., Jacobson F.L., Sugarbaker D.J., Hatabu H. « Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma ». *Eur J Radiol* 2007;64:356-66.

26.Garg K., Lynch D.A. « Imaging of thoracic occupational and environmental malignancies ». *J Thorac Imaging* 2002;17:198-210.

27.Melloni B., Monteil J., Vincent F., Bertin F., Gaillard S., Ducloux T., Verbeke S., Maubon A., Vandroux J.-C., Bonnaud F. « Assessment of 18F-fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera in asbestos lung diseases ». *Eur Respir J* 2004; 24: 814-821.

28.Lonneux M., Jamar F., Leners N., Pieters T., Pauwels S. « Uptake of In-111 pentetretotide by pleural plaques ». *Clin Nucl Med* 1998; 23:298-301.

29.Ogata S., Hiroi S., Tominaga A., Aida S., Kobayashi A., Tamura K., Abe Y., Kawai T. « Malignant pleural mesothelioma initially diagnosed on cervical lymph node biopsy ». *Pathol Int* 2009;59:592-594.

30.O'Lone E.L., Park E.K., Sandrini A., Fogarty G.B., Yates D.H. « Early detection of malignant pleural mesothelioma through measurement of soluble mesothelin-related protein and positron emission tomography ». *Med J Aust* 2009;190:158-159.

31.Orki A., Akin O., Tasci A.E., Ciftci H., Urek S., Falay O., Kutlu C.A. « The role of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of pleural diseases ». *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:217-21.

32.Ahmadzadehfar H., Palmedo H., Strunk H., Biersack H.J., Habibi E., Ezziddin S. « False positive 18F-FDG-PET/CT in a patient after talc pleurodesis ». *Lung Cancer* 2007;58:418-21.

33.Kwek B.H., Aquino S.L., Fischman A.J. « Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and CT after talc pleurodesis ». *Chest* 2004;125:2356-60.

34.Kramer H., Pieterman R.M., Slebos D.J., Timens W., Vaalburg W., Koëter G.H., Groen H.J. « PET for the evaluation of pleural thickening observed on CT ». *J Nucl Med* 2004;45:995-8.

35.Duysinx B., Nguyen D., Louis R., Cataldo D., Belhocine T., Bartsch P., Bury T. « Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging ». *Chest* 2004;125:489-93.

36.Carretta A., Landoni C., Melloni G., Ceresoli G.L., Compierchio A., Fazio F., Zannini P. « 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases - a pilot study ». *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:377-83.

37.Haberkorn U. « Positron emission tomography in the diagnosis of mesothelioma. *Lung Cancer* 2004;45: S73-S76.

38.Bénard F., Sterman D., Smith R.J., Kaiser L.R., Albelda S.M., Alavi A. « Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography ». *Chest* 1998;114:713-22.

39.Ambrosini V., Rubello D., Nanni C., Farsad M., Castellucci P., Franchi R., Fabbri M., Rampin L., Crepaldi G., Al-Nahhas A., Fanti S. « Additional value of hybrid PET/CT fusion imaging vs. conventional CT scan alone in the staging and management of patients with malignant pleural mesothelioma ». *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2005;8:111-115.

40.Otsuka H., Terazawa K., Morita N., Otomi Y., Yamashita K., Nishitani H. « Is FDG-PET/CT useful for managing malignant pleural mesothelioma ? » *J Med Invest* 2009 ;56:16-20.

41.Omura Y., Shimotsuura Y., Duvvi H., Ohata N., Ohki M. « Reduced glucose uptake with markedly increased gastrin releasing peptide, osteopontin & asbestos found in dark black areas of PET Scan of chest wall in patient with mesothelioma ». *Acupunct Electrother Res* 2006;31: 247-257.

42.Zalcman G., Lechapt E., Bergot E. « Management of malignant pleural effusion ». *Rev Prat* 2007;57:513-23.

43.McAdams H.P., Erasums J.J., Patz E.F., Goodman P.C., Coleman R.E. « Evaluation of patients with round atelectasis using 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET ». *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:601-4.

44.Groves A.M., Win T., Screatton N.J., Berovic M., Endozo R., Booth H., Kayani I.,

Menezes L.J., Dickson J.C., Ell P.J. « Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with 18F-FDG PET/CT ». J Nucl Med 2009;50:538-45.

45.Umeda Y., Demura Y., Ishizaki T., Ameshima S., Miyamori I., Saito Y., Tsuchida T., Fujibayashi Y., Okazawa H. « Dual-time-

point 18F-FDG PET imaging for diagnosis of disease type and disease activity in patients with idiopathic interstitial pneumonia ». Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:1121-30.

46.Chung S.Y., Lee J.H., Kim T.H., Kim S.J., Kim H.J., Ryu Y.H. (18) «F-FDG PET imaging of progressive massive fibrosis ». Ann Nucl Med 2009 [Epub ahead of print].

Remerciements : C. Devaud ; H. Dubesset

3.3 Les marqueurs biologiques

Pr Gérard ZALCMAN, M.D. PhD.

Service de Pneumologie & ER 3 INSERM « Cancers et Populations »,
Université de Caen-Basse-Normandie

Résumé

Le pronostic du cancer bronchique s'est globalement amélioré depuis 20 ans, la survie à 1 an passant de 20 à 40 voire 50 % dans les formes métastatiques. Un diagnostic précoce de cancer bronchique chez des sujets exposés professionnellement à l'amiante pourrait donc concourir à une amélioration du pronostic individuel. Les données concernant les marqueurs sérologiques en population générale sont déjà anciennes, concernant essentiellement des fragments de cytokératines (CYFRA21-1, TPA, ACE, CA-15.3, CA-125, CA19.9). Leur sensibilité insuffisante ne peut toujours pas les faire recommander pour le dépistage du cancer bronchique. Les outils moléculaires modernes de diagnostic précoce restent à évaluer, reposant sur quatre technologies prometteuses : l'étude du méthylome dans le plasma (ou l'expectoration pour le cancer bronchique), des profils protéomiques dans le plasma, des micro-ARN dans le plasma, et des condensats exhalés (protéomique ou méthylome). Les coûts de ces tests restent importants, et il n'y a pas, à ce jour, de données prospectives sur des cohortes de taille suffisante pour déterminer leur sensibilité, leur spécificité, leur valeur prédictive, donc leur intérêt potentiel dans le suivi des populations à risque, postexposition asbestosique. À l'inverse du cancer bronchique, le pronostic du mésothéliome des séreuses reste sombre, malgré l'apport de la chimiothérapie à base de pemetrexed qui a permis d'allonger la médiane de survie de 10 à 13 mois. La curabilité n'est toujours pas à l'ordre du jour pour le mésothéliome, même diagnostiqué « précocement », alors que les CBNPC de stade I traités de façon dite « curative » ont 60 % de chances de survie à 5 ans. Pour le mésothéliome, les marqueurs sériques classiques, constitués par des protéines plasmatiques relarguées par les cellules tumorales et détectées par des tests ELISA, se montrent décevants, en termes de sensibilité ou de spécificité, qu'il s'agisse de la SMRP (mésothéline : sensibilité de 81 %, à 85 % de spécificité), de l'ostéopontine (sensibilité de 55 à 77 %, à 85 % de spécificité), du MPF (sensibilité de 39 %, à 85 % de spécificité) du CA-125 (sensibilité de 50 %, à 80 % de spécificité), ou de l'association de plusieurs de ces marqueurs (CA-125+SRMP : sensibilité de 68 %, à 80 % de spécificité, ACE+SMRP : sensibilité de 66 %, à 95 % de spécificité). En comparaison, le test immunologique de détection de sang dans les selles pour le dépistage du cancer colorectal, a une sensibilité de 85 %, à 94 % de spécificité ! L'utilisation de ces marqueurs ne saurait donc être recommandée pour un « dépistage » du mésothéliome, dont l'incidence et la prévalence restent basses, même chez des sujets exposés professionnellement à l'amiante.

Diagnostic précoce du cancer bronchique lié à l'exposition professionnelle à l'amiante

Quelle population « à risque » ?

Le pronostic du cancer bronchique s'est globalement amélioré depuis 20 ans, la survie à 1 an passant de 23 à 43 voire 50 % dans les formes métastatiques (1,2). Un diagnostic précoce de cancer bronchique chez des sujets exposés professionnellement à l'amiante, pourrait donc concourir à une amélioration du pronostic individuel.

Le rôle carcinogène de l'amiante a été établi épidémiologiquement (3) même si ses mécanismes biologiques précis restent mal compris, malgré de multiples hypothèses impliquant toute une réaction inflammatoire chronique, faute d'un effet génotoxique direct des fibres d'amiante démontré au plan moléculaire, et ce rôle est potentialisé par le tabagisme (4, 5). Il paraît donc cohérent de faire porter les efforts de diagnostic précoce sur les individus les plus à risque, c'est-à-dire ceux ayant eu les conditions d'exposition professionnelle la plus forte aux fibres d'amiante, le plus longtemps, sur l'ensemble du cursus professionnel, et *a fortiori* ceux ayant eu un tabagisme actif pendant cette période

d'exposition et/ou après cette période, l'effet semblant multiplicatif (6). De fait, en cas d'exposition à l'amiante, l'effet relatif de l'exposition à l'amiante entre les fumeurs et les non-fumeurs a été estimé à 3,19, 95 %IC [1,67-6,13] (7). À tabagisme égal, l'exposition professionnelle à l'amiante induit un risque relatif de cancer bronchique de 1,48 ($p = 0,003$) dans la cohorte interventionnelle prospective CARET de chimioprévention du cancer bronchique par bêta-carotène et rétinol (8). Enfin, deux études cas-contrôle allemandes ont estimé que le risque relatif de cancer bronchique pouvait être doublé par une exposition professionnelle à l'amiante de 25 ans et plus (9). Dans le cas de l'exposition à l'amiante, le risque est clairement corrélé au niveau moyen d'exposition aux fibres d'amiante, dérivé de matrices d'exposition très précises, tenant compte de la taille et de la nature des fibres (10, 11). Cependant, comme dans le cas de l'amiante (12), il n'y a pas d'effet seuil en cas de tabagisme, et des cancers bronchiques peuvent survenir en l'absence de tabagisme « majeur » même s'il existe, à l'inverse, une relation dose-effet tant pour le tabagisme que pour l'exposition à l'amiante (13). Si on veut affiner cette notion de population à risque, il faut tenir compte du sexe, avec un risque relatif doublé chez les hommes par rapport aux femmes (et une incidence qui reste six fois plus élevée (14)), de l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif ou de symptômes de bronchite chronique simple, qui, là encore, doublent l'*Odds Ratio* de cancer bronchique (15), et de l'existence de signes radiologiques ou EFR d'atteinte interstitielle fibrosante (asbestose pulmonaire), bien que cette atteinte interstitielle soit très inconstante en cas de cancer bronchique après exposition professionnelle à l'amiante (16,17). L'âge moyen de survenue du cancer bronchique en France dans la population générale est de 61 ans. Les modèles prédictifs de risque du cancer bronchique dans les populations exposées aux fibres chrysotiles et amphiboles montrent que ce risque est maximum entre 40 et 65 ans. L'âge de 61 ans est d'ailleurs l'âge moyen des études françaises de dépistage radiologique des populations exposées à l'amiante (18). La fréquence du cancer bronchique croît cependant avec l'âge, avec une augmentation du nombre de cas diagnostiqués au-delà de 70 ans, qui restent pourtant accessibles à un traitement, chirurgical ou médical (radio-chimiothérapie) dans les formes localisées, ou systémique dans les formes métastatiques, par mono-chimiothérapie ou doublet à bas de platine, comme des essais récents en démontrent l'intérêt, même au-delà de 75 ans, en termes de survie et de qualité de vie. La borne d'âge supérieure reste donc à préciser pour ce dépistage biologique. La relation entre durée écoulée depuis l'exposition professionnelle et le risque de cancer bronchique doit cependant être considérée à la lumière des études cas-témoins allemandes qui ont montré que le maximum de risques survenaient dans les 10 à 15 ans après la fin de l'exposition (19), ce qui pourrait permettre de placer une borne d'âge supérieure à un essai de dépistage biologique, plus fonction de cette notion, que de l'état civil *stricto sensu*. (18). Il apparaîtrait donc logique de proposer un test sérologique en plus de l'examen radiologique par TDM spiralé réalisé dans ce type d'étude, pour des cohortes d'âge allant de 55 à 75 ans, chez des sujets avec une exposition professionnelle modérée à importante, validée par une consultation spécialisée de médecine professionnelle, dans les 15 ans suivant la fin de cette exposition, pour un maximum d'efficacité d'une stratégie de diagnostic précoce basée sur la biologie, dont on espère qu'elle puisse permettre un diagnostic anticipé par rapport à l'imagerie.

Quels biomarqueurs ?

À côté du dépistage radiologique reposant sur le scanner thoracique dans ces populations à risque, y a-t-il une place pour des outils de dépistage biologiques, peu invasifs (essentiellement sérum) ? Pour répondre à cette question, une étude bibliographique a été effectuée via la base de données PubMed (National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA—<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), avec les mots-clés spécifiques suivants (dans le champ « titre » ou « résumé ») : « lung neoplasms » & « serum biomarkers » permettant d'extraire 2.140 articles depuis 1971, dont 97 en 2009. L'introduction de mots-clés plus précis, croisés avec « lung neoplasms » tels : « CEA, CYFRA21.1, TPA, TPS, SCC, NSE, pro-GRP, proteomics, plasma tumour DNA, methylation », n'a pas permis d'augmenter le rendement de cette recherche. Une recherche

associant « lung neoplasms », « asbestos » & « serumbiomarkers » réduit à 25 le nombre de références retrouvées, l'association « asbestos » & « serum biomarkers » permettant, elle, d'extraire 69 références bibliographiques. On le voit par cette simple recherche, si la littérature abonde en études, le plus souvent rétrospectives, de biomarqueurs sériques du cancer bronchique, en population générale ou chez des fumeurs, les études focalisées sur les cancers bronchiques liés à l'amiante sont beaucoup plus rares, rendant le niveau de preuve quant à leur utilité assez modeste.

Marqueurs sériques classiques : polypeptides relargués par les cellules tumorales

Depuis 40 ans, de nombreux marqueurs tumoraux sériques ont été proposés dans les cancers bronchiques non à petites cellules, correspondant la plupart du temps à des polypeptides relargués dans la circulation générale par les cellules tumorales, soit du fait d'une nécrose tumorale, soit du fait d'un clivage protéolytique de protéines membranaires ou de la matrice extracellulaire. En matière de diagnostic précoce, plusieurs études prospectives ont inclus un groupe témoin sans maladie tumorale pour apprécier sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative, et une minorité d'études a permis la réalisation de courbes ROC. Cette littérature, dans des CBNPC « tout venant », sans exposition particulière précisée, peut être résumée rapidement. En bref, les marqueurs ACE (CEA), CYFRA21.1, TPA, TPS, SCC, ont des performances médiocres pour le diagnostic de cancer, avec des sensibilités variant de 30 % (ACE) à 76-79 % (CYFRA21-1, TPA), lorsque, comme cela est couramment admis méthodologiquement, le seuil de positivité du dosage est fixé de telle façon que la spécificité soit de 95 % (20-23). Les combinaisons de marqueurs n'améliorent pas leurs performances qui les placent loin des performances espérées pour un marqueur diagnostique. Les conférences de consensus ne recommandent donc pas leur utilisation en routine dans cette indication. Il ne paraît *a fortiori* pas licite de les proposer dans le cadre d'une surveillance post-professionnelle en dehors d'une étude prospective, couplés au dépistage TDM, avec algorithme décisionnel pour la documentation histologique d'une anomalie TDM, ou le rythme de la surveillance faisant suite à la détection d'une anomalie sérologique avec ou sans anomalie TDM. Les raisons sont multiples : nécessité d'un certain volume tumoral pour un « relargage » en quantité détectable de ces protéines, faux-positifs liés à des conditions comorbides associées (tabagisme, insuffisance rénale...). Dans la même catégorie des déceptions se placent les auto-anticorps détectés dans les cancers bronchiques, tels les anticorps anti-p53 (24,25), cette fois-ci non pas à cause d'un problème de masse tumorale limite, puisque ces auto-anticorps sont détectés dès le stade de lésions précancéreuses ou de carcinome *in situ* (26), mais du fait de la restriction par le système HLA de l'auto-immunisation, qui fait que pour 60 % de mutations p53 dans les CBNPC, seulement 30 % des patients développent des auto-anticorps, rendant la sensibilité trop faible malgré une excellente spécificité (27, 28). Cependant, une société de biotechnologie, BioSystems International, basée à Évry au sein du Génomipole, développe un test de dépistage d'une batterie d'auto-anticorps sériques, dédié au dépistage du cancer bronchique. Ce test a été évalué sur 307 patients et 304 contrôles, puis dans une série de 108 patients avec CBNPC de stade I, et aurait une sensibilité et une spécificité supérieure à 80 % (BioSystems International, communiqué de presse), pouvant justifier une évaluation prospective indépendante académique.

Recommandation

Aucun test sérologique classique ou immunologique (auto-anticorps) ne peut être actuellement recommandé pour le dépistage du cancer bronchique dans le cadre du suivi post-professionnel des sujets exposés à l'amiante, du fait de sensibilités insuffisantes.

Marqueurs sériques/plasmatiques « modernes » : méthylation de l'ADN libre plasmatique, protéomique et micro-ARN

Dès la fin des années 1990, il a été montré que l'on pouvait détecter, d'une part des cellules tumorales circulantes, d'autre part de l'ADN libre d'origine tumorale dans le sérum ou le

plasma, en quantité faible, mais suffisante pour détecter des mutations ponctuelles, soit directement sur cet ADN libre, soit après isolement des cellules tumorales circulantes (29). Clairement, la probabilité de détecter ce matériel nucléaire est d'autant plus grande que les tumeurs sont plus avancées, avec un rendement maximal dans les stades métastatiques. La mise au point de technologies de plus en plus sensibles telle que l'amplification en chaîne en temps réel (PCR temps réel) a fait franchir une étape, permettant la détection de quelques nanogrammes d'acide nucléique. Les mêmes études sont possibles à partir des cellules bronchiques exfoliées détectées dans l'expectoration (30,31), ou des condensats exhalés (32).

Méthylation et SNP

Les cancers bronchiques présentent très fréquemment des altérations épigénétiques de gènes suppresseurs de tumeur par méthylation de leur séquence promotrice, entraînant une extinction de la transcription de ces gènes et donc leur inactivation fonctionnelle (33). Ces événements sont des événements fréquents et précoces au cours de la carcinogenèse broncho-pulmonaire multi-étape. Ainsi observe-t-on dans 30 à 70 % des CBNPC (34, 35), suivant les gènes impliqués, des méthylations des promoteurs des gènes situés sur le bras court du chromosome 3 (3p), tels RASSF1A, RAR β et FHIT, le bras court du chromosome 9 (9p), tels p16^{INK4a}, p15^{INK4b}, le bras long du chromosome 5 (5q), tel APC, ou encore les gènes codant pour les protéines impliquées dans la transition épithélio-mésenchymateuse, telles les E- et H-cadhérines ou TIMP3, des gènes de régulation de l'apoptose, tel DAPK, ou encore des gènes de réparation de l'ADN tels MGMT, BRCA-1 ou hMLH1(36-40). De telles méthylations sont aisément détectables par PCR spécifique de méthylation en temps réel, voire par des puces à ADN spécifiques de méthylation (41, 42). Plusieurs auteurs ont testé la valeur de la détection d'une combinaison de méthylations de gènes suppresseurs, sur l'ADN libre circulant à titre diagnostique, avec des technologies de première génération (simple PCR spécifique de méthylation) sur des cohortes de taille limitée (43-45). Unemura a ainsi rétrospectivement étudié dans les serums de 20 témoins, de 11 patients silicotiques avec cancer bronchique, de 67 silicotiques sans cancer bronchique, la méthylation de MGMT, p16^{INK4a}, RASSF1A, RAR β et DAPK (44). La probabilité qu'un seul de ces gènes soit méthylé était significativement plus grande chez les silicotiques avec cancer que chez les silicotiques et les sujets sains, avec un OR pour prédire à bon escient un cancer bronchique de 9,7, et une corrélation significative entre l'intensité de l'exposition à la silice et la fréquence de méthylation. Individuellement, la fréquence de méthylation de chacun de ces promoteurs varie de 20 à 50 %. Fujiwara est l'un des seuls à avoir posé la question de la valeur de cette même combinaison de méthylations pour le diagnostic précoce du CBNPC chez des patients fumeurs, 91 avec CBNPC, 100 sans cancer, et 9 avec cancer extrathoracique (43). Dans cette série, la sensibilité était de 49,5 % pour une spécificité de 85 % et une valeur prédictive positive de 75 %, ce qui place la valeur de ce test au niveau des marqueurs sériques classiques, encore loin des tests de dépistage du cancer colorectal. L'odds ratio ajusté pour prédire le cancer bronchique était cependant de 5,28 lorsque un seul gène était méthylé, de 5,89 lorsque 2 gènes l'étaient, laissant entrevoir la possibilité de raffiner le test en fonction des cibles choisies et du seuil de significativité choisi, un, deux ou trois gènes méthylés sur 5 à 10 par exemple. Aucune donnée n'est disponible non plus dans une population fortement exposée à l'amiante, ou avec l'utilisation de techniques de dernière génération (puces de méthylation). Un champ d'investigation important s'ouvre dans ce domaine, avec la nécessité d'une standardisation des cibles et des techniques (46), et il est prématuré à l'heure actuelle de recommander ce type de test dans la surveillance post-professionnelle des sujets exposés à l'amiante, malgré l'intérêt de cette approche qui nécessite des études prospectives. Enfin, une étude néo-zélandaise récente a mis en évidence l'existence de polymorphismes mononucléotidiques (SNP) au sein de 14 à 20 gènes, initialement testés dans le sang circulant, puis avec test commercial (Respiragène™, Synergens BioSciences) destiné aux cellules de l'épithélium buccal recueillies au moyen d'un bâtonnet (47). Cependant, ces SNP ne permettent pas, en combinaison avec l'âge > 60 ans et une histoire familiale de cancer bronchique, la prédiction

de cancer avec une AUC de seulement 0,75 voire 0,79 en combinaison avec l'existence d'une BPCO.

Protéomique

L'analyse de la composition protéique du sérum est désormais possible par des techniques très sensibles de fractionnement et analyse spectrométrique (SELDI ou MALDI/TOF-MS) des pics protéiques majoritaires contenus dans le sérum, et d'analyse bio-informatique (48, 49). La sensibilité de ces technologies par rapport à des dosages standard de type ELISA, avec un bon de sensibilité de l'ordre d'un logarithme, permet d'envisager leur utilisation dans le diagnostic précoce des cancers (50). Dans de telles études, chaque sérum peut générer plusieurs centaines de pics protéiques correspondant à des peptides de 2 à 80 kD. Une différence d'intensité significative peut être observée entre les sérums de patients avec cancers et ceux des patients sans cancer pour quelques dizaines de pics protéiques qui constituent ainsi un profil d'expression protéique plus ou moins spécifique du cancer. L'ensemble des études effectuées dans le cancer bronchique l'ont été dans des populations de fumeurs avec ou sans cancer bronchique (51-53), mais il n'y a pas de données spécifiques concernant les sujets exposés à l'amiante. Rares sont les études ayant directement comparé des marqueurs sérologiques classiques à un profil protéomique pour le diagnostic de cancer bronchique en comparant une cohorte avec cancer à une cohorte sans cancer (53). Les performances en matière de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives, apparaissent dans toutes ces études incomparablement supérieures à celles des dosages ELISA classiques. Ainsi dans l'étude française, l'aire sous la courbe (AUC) de la valeur diagnostique du profil protéique de 7 ou 8 pics ainsi caractérisé est remarquable (0,991 à 0,994) et se compare favorablement à celle du CYFRA21-1 et de la NSE (respectivement 0,702 et 0,797, ou 0,824 pour l'association des deux) donnant une sensibilité de 94,3 %, pour 86 % de spécificité ! Dans une population de fumeurs à haut risque de cancer bronchique, la prévalence de ce cancer est estimée à 3,2 %, ce qui permet d'évaluer la valeur prédictive négative à 99,8 % et une exactitude diagnostique (cancer vs. non cancer) de 93,2 % (53). Cette technologie représente donc clairement une candidate, malgré sa complexité et son coût, pour de futures études prospectives sur des populations à risque, telles que définies plus haut, couplée au TDM.

Les micro-ARN circulants

Les micro-ARN (miR) sont des ARN de 21 à 25 nucléotides, non codants, mais qui régulent chacun la stabilité et la traduction des centaines d'ARN codants, régulant ainsi de façon épigénétique l'expression des gènes (54,55). Certains miR se comportent comme de véritables gènes suppresseurs de tumeurs, et leur expression est diminuée dans les cancers (33). À l'inverse, d'autres sont surexprimés dans les cancers et ont une action de type oncogénique (56). Comme les protéines tumorales, ils peuvent être relargués dans la circulation (57). Leur petite taille et leur conformation spatiale les rend en effet très résistants aux RNAses et stables dans la circulation. Ils peuvent être aisément détectés dans le plasma, par des techniques sensibles (PCR en temps réel, micro-array dédiés) avec des seuils de détection faibles qui peuvent les faire détecter en cas de petites tumeurs, infracliniques voire infraradiologiques, et donc les rendre utilisables en diagnostic (ou détection) précoce, avec des outils technologiques peu onéreux. Une expression différentielle de certains miR a été rapportée chez des patients fumeurs avec ou sans cancer bronchique, sur tissus congelés ou inclus en paraffine (58), comme chez des patients avec cancer bronchique mais fumeurs ou non fumeurs (59). Il n'y a pas à ce jour de données publiées en la matière dans une population exposée professionnellement à l'amiante,

Expectoration et analyse de condensats exhalés

On sait depuis les travaux princeps de Sacommano qu'il était possible de détecter des cellules prénéoplasiques bronchiques dans l'expectoration de mineurs d'uranium du Colorado, plusieurs mois ou années avant le diagnostic clinique d'un cancer bronchique (60). Plus de 20 ans après ces travaux qui ont fondé le concept de carcinogénèse bronchique

multi-étapes, Li Mao démontrait qu'on pouvait mettre en évidence des mutations de p53 dans certaines de ces cellules retrouvées par la suite dans le cancer bronchique chez le même patient (61). La principale limitation de la cytologie d'expectoration était sa faible sensibilité, liée aux problèmes de lecture des lames par l'œil humain (faiblesse que des logiciels d'analyse d'image tentent de corriger), comme à l'absence de desquamation cellulaire des cancers périphériques, et notamment des adénocarcinomes périphériques dont la fréquence augmente. Les essais de dépistage du cancer bronchique reposant sur la cytologie d'expectoration classique se sont révélés des échecs du fait de cette faible sensibilité (62,63). La biologie moléculaire de l'expectoration pourrait peut-être pallier cette sensibilité insuffisante en ce qui concerne les cancers bronchiques proximaux, et notamment les épidermoïdes. Ainsi, des études récentes mettent en évidence, dans les cellules bronchiques exfoliées de l'expectoration, une augmentation en FISH du nombre de copies du gène EGFR (64). Ces approches nécessiteraient cependant l'analyse combinée de plusieurs gènes (EGFR, Ras, mutations p53, méthylations...) pour atteindre une sensibilité suffisante, eu égard à la fréquence respective de ces altérations dans les cancers bronchiques, et une évaluation prospective dans le cadre d'une stratégie de dépistage pour en déterminer les performances.

Plus récemment, l'analyse des condensats exhalés a suscité l'intérêt de la communauté scientifique. L'haleine exhalée est en effet constituée d'un aérosol de microgouttelettes de sécrétions de l'arbre respiratoire, de vapeurs, et gaz expirés, qui peuvent être collectés par un système de condensation portable de coût modeste, tel le R-tube™ (Respiratory Research Inc., Charlottesville, USA). Les avantages de cette approche sont l'abord non invasif de marqueurs directement issus de l'épithélium bronchique, son caractère totalement indépendant de l'efficacité d'une expectoration, ou de la desquamation des cellules tumorales. La description princeps, chez l'homme, de la technique de recueil des condensats exhalés à la bouche remonte à 1980 (65), et le principe n'a pas varié depuis. L'engouement a été important en pneumologie pour le dosage du NO exhalé dont les variations ont été étudiées dans différentes pathologies de l'asthme à la BPCO entre autres (66). Mais de nombreuses autres molécules peuvent être ainsi collectées, dosées et analysées : *i*) les métabolites de la voie de l'inflammation et du stress oxydatif (leucotriènes, prostaglandines, isoprostanes, thromboxanes) ont été dosés par ELISA, RIA ou spectrométrie de masse dans différentes maladies respiratoires inflammatoires (asthme, BPCO...) (67,68) ; *ii*) des protéines telles que les différentes interleukines, le TNFalpha, l'amylase, comme marqueurs de l'inflammation respiratoire ou les protéines du surfactant (69) ; *iii*) des acides nucléiques, ADN ou ARN détectés par PCR ou RT-PCR simple ou quantitative en temps réel (70-73) ; *iv*) de petites molécules : H₂O₂, nitrates, acide acétique, lactique, formique, urée, nitrotyrosine, etc.) (74). Cette approche innovante n'a cependant à ce jour jamais été testée dans une situation de dépistage, et ses performances diagnostiques dans cette situation sont donc totalement inconnues.

Recommandation

Profitant de l'existence de cohortes prospectives françaises de sujets fortement exposés professionnellement à l'amiante et soumis à dépistage du cancer bronchique par TDM, les nouvelles technologies étudiant le méthylome, la protéomique et les microARN, aussi bien dans le sérum que sur les cellules de l'expectoration ou les condensats exhalés, devraient faire l'objet d'une évaluation prospective systématique.

Diagnostic précoce du mésothéliome lié à l'exposition professionnelle à l'amiante

Le mésothéliome malin principalement pleural (mais aussi péritonéal et de la tunique vaginale testiculaire), est la deuxième grande complication tumorale observée après exposition professionnelle à l'amiante. Même au sein de cohorte exposée, il constitue une pathologie rare, avec une incidence dans les régions de forte exposition professionnelle (Nord, Normandie, Loire-Atlantique, Marseille) de 30 pour 1 million d'habitants, mais qui reste inférieur à 1 par million habitants en région de faible exposition professionnelle (Île-de-France) (75). En France, l'incidence nationale est estimée entre 850 et 1.000 cas/an par le

PNSM (75). Le pronostic est sombre car il s'agit d'une pathologie incurable, malgré des approches thérapeutiques agressives multimodales de chimiothérapie pré-opératoire, chirurgie d'exérèse monobloc (Pleuro-Pneumectomie Extra-Pleurale) et radiothérapie hémi-thoracique (76,77). Ces stratégies ne sont concevables et ne rallongent la médiane de survie que dans les stades les moins avancés (stades IMIG I à II), mais leurs résultats sont désormais comparables à ceux de la chimiothérapie moderne à base de pemetrexed et cisplatine, qui a modifié l'histoire naturelle de la maladie et amélioré le pronostic global du mésothéliome, avec des médianes de survie de 13,3 à 15,6 mois, dans les essais contrôlés les plus récents de phase 2-3, ou les observatoires post-AMM (78-81). L'âge médian de survenue est plus avancé que celui du cancer bronchique (64 ans), et la latence de survenue bien plus importante, jusqu'à 40 ans après le début de l'exposition, qui elle, ne doit pas forcément être importante, puisque là encore, il n'y a pas d'effet-seuil clairement démontré (13). Le dépistage TDM reste difficile car souvent les lésions sont discrètes et non spécifiques (18), et la question des biomarqueurs sériques prend dans ce cadre tout son sens.

Les principales données de la littérature sont constituées par les études de polypeptiques sériques d'origine tumorale, SMRP (mésothéline), MPF, ostéopontine, CA-125 voire ACE (82). La dernière conférence d'experts de la Société de pneumologie de langue française de 2007 avait conclu au regard des données disponibles de la littérature que « la performance diagnostique des marqueurs biologiques du mésothéliome pleural ne peut être considérée comme suffisamment évaluée ». De ce fait, il était recommandé « de ne pas utiliser les marqueurs biologiques disponibles dans une perspective de dépistage systématique du mésothéliome pleural, y compris dans les populations exposées ». Il n'y a malheureusement pas de données supplémentaires novatrices sur ces marqueurs pour changer cette recommandation. La mésothéline soluble est un polypeptide issu du clivage d'un précurseur de 69 kDa ancré à la membrane plasmique. Il existe en fait 3 variantes de 42 et 45 et 69 kDa, regroupés sous le terme générique de Soluble Mesothelin Related Proteins (SMRP). Après l'enthousiasme initial faisant suite à la première publication de Robinson démontrant la corrélation entre l'expression de mésothéline et la détection de SMRP/mésothéline dans le sérum des patients avec mésothéliome... mais aussi de cancer de l'ovaire, sans évaluation de la sensibilité du test (83), la même équipe a rapporté dans une série de 117 mésothéliomes, comparés à 33 sujets exposés à l'amiante sans pathologie, 53 patients avec asbestose ou fibrose pleurale liées à l'amiante, et 30 patients avec pleurésie bénigne sans exposition à l'amiante (84). La sensibilité du test commercial Mesomark™ (Fujirebio Diagnostics, Malvern, PA) détectant la SMRP sérique n'était que de 52 % à la spécificité de 95 %, certes bien meilleure que celle du CA-125 (27 % !) mais somme toute très décevante. Dans les études françaises (85, 86), la sensibilité de la mésothéline/SMRP était de 80 %... avec une spécificité de seulement 82,6 % et une aire sous la courbe de 0,872. En particulier, ces auteurs ont démontré que la mésothéline n'était que rarement élevée dans les mésothéliomes sarcomatoïdes et ne pouvait différencier mésothéliome de métastase pleurales puisque dans ce cas-là, la sensibilité chutait à 58,3 % pour une spécificité de seulement 76,2 %. Une dernière étude espagnole est concordante en retrouvant une aire sous la courbe de 0,750, soit une sensibilité et une spécificité de 72 % chez 36 patients avec mésothéliomes comparés à 48 sujets sains non exposés, 177 sujets exposés à l'amiante sans pathologie, et 101 sujets exposés avec pathologie bénigne de l'amiante (87). En dosant un fragment amino-terminal de la mésothéline, la N-ERC/mésothéline, avec un test ELISA spécifique, utilisant un anticorps différent, des auteurs japonais rapportent quant à eux une sensibilité guère différente de 71 % mais une spécificité de 93 %, chez 39 patients avec mésothéliome, comparés à 98 sujets avec plaques pleurales, 83 sujets sains exposés, 14 patients avec pleurésie bénigne de l'amiante, 6 avec asbestose, 45 avec cancer bronchique, et 8 patients avec pleurésies exsudative non-mésothéliomateuses (88). Enfin, une méta-analyse de 2009 confirme l'ensemble de ces données en colligeant 12 études originales ayant évalué les performances (sensibilité/spécificité) de la mésothéline/SMRP pour le diagnostic du mésothéliome (89). La sensibilité des ces études poolées était de

64 %, 95 %IC[0,61-0,68] pour une spécificité de 89 %, 95 %IC[0,88-0,90] avec une AUC de seulement 0,820. Les auteurs ont évalué la valeur diagnostique du test en cas de faible (< 10 %) probabilité pré-test (patients à faible risque) de mésothéliome : lorsque le test est positif (SMRP élevée), la probabilité post-test n'est que de 43,8 %, alors qu'un dosage bas de SMRP élimine quasiment le mésothéliome (probabilité post-test de 3,8 %). Pour les patients à risque intermédiaire (critère non défini dans leur étude et non référencé), de 25 %, cette probabilité post-test n'atteint que 70 %, avec une négativité induisant quand même 11,5 % de faux-négatifs. Enfin, une haute probabilité pré-test (exposition forte et prolongée à l'amiante +/- syndrome pleural radiologiquement évocateur ?) de 50 % induit une probabilité post-test de 87,7 %, situation clinique qui ne correspond pas à la situation de surveillance post-professionnelle.

Recommandation

Il n'apparaît toujours pas raisonnable, dans l'état actuel des données de la littérature, au vu de sa sensibilité insuffisante, de recommander le dosage sérique de la SMRP comme outil de dépistage, isolément, au cours de la surveillance post-professionnelle des sujets exposés à l'amiante. Cependant, ce test mériterait d'être prospectivement évalué, dans les populations participant déjà aux études prospectives du dépistage radiologique TDM, du cancer bronchique, chez les sujets ayant eu l'exposition professionnelle la plus importante, validée par une consultation de médecine professionnelle.

Dans l'étude de Pass testant l'ostéopontine (90), chez 76 patients ayant pu bénéficier d'un traitement chirurgical (donc de stade limité), 45 sujets sains sans exposition à l'amiante, et 69 sujets avec asbestose ou fibrose pleurale bénigne, la sensibilité était de 77,6 % pour 85,5 % de spécificité, montant à respectivement 84,6 et 88,4 % pour un seuil d'ostéopontine augmenté de 25 %. Cependant, l'équipe Lilloise devait démontrer l'année suivante, à quel point cette présentation des données était fragile, grâce à un groupe témoin constitué de patients avec métastases pleurales, et un groupe comprenant des patients avec lésions bénignes de l'amiante. Dans leur étude, l'ostéopontine ne se révélait d'aucune utilité pour distinguer les patients de ces deux groupes des patients avec mésothéliome, contrairement à la mésothéline dont l'exactitude s'est révélée meilleure (86). Ces données lilloises sur l'ostéopontine ont été confirmées depuis par deux autres groupes disqualifiant ce potentiel marqueur pour le dépistage de mésothéliome, les uns rapportant une élévation de l'ostéopontine au-delà du seuil choisi par Pass, chez 72 sur 525 sujets exposés à l'amiante avec pathologie bénigne (fibrose pulmonaire, plaques pleurales) ou sans pathologie (91), les autres une sensibilité de 40 % pour une spécificité de 100 % pour le seuil de positivité le plus haut de l'étude de Pass (92). Un dernier marqueur, le Megakaryocyte Potentiating Factor (MPF), est un fragment polypeptidique de 31 kDa clivé à partir du même précurseur ancré à la membrane cellulaire que la mésothéline. Des auteurs japonais ont rapporté une aire sous la courbe de 0,879, correspondant à une sensibilité de 74 % pour une spécificité de 90,4 % se comparant favorablement au dosage de SRMP (mais avec un test non commercial) (93). Ces résultats n'ont cependant pas encore été reproduits par l'équipe de Robinson, avec un autre test ELISA puisque, dans leur étude, la sensibilité du MPF n'était que de 34 % à 95 % de spécificité, contre 47 % à l'ostéopontine et 73 % à la mésothéline (94).

Conclusion

Malgré l'intérêt qu'il y aurait à un diagnostic précoce, pour l'amélioration du pronostic du cancer bronchique à titre individuel, dans des cohortes à haut risque postexposition professionnelle à l'amiante, on ne peut recommander l'utilisation des marqueurs sériques classiques dans cette optique, du fait de leur manque de sensibilité. Les nouvelles technologies (méthylome, protéomique, microARN, condensats exhalés), possiblement plus sensibles, mériteraient d'être évaluées sur les populations suivies dans le cadre des études pilotes de surveillance TDM. Pour le mésothéliome au pronostic plus sombre encore, l'intérêt d'un diagnostic précoce reste plus spéculatif. Aucun marqueur sérique actuellement évalué ne peut être recommandé en dehors d'études pilotes. Là encore, l'évaluation des marqueurs

sériques modernes cités ci-dessus mériterait, du fait de cet échec des marqueurs classiques, d'être proposée dans les populations à risque soumises à une surveillance TDM dans le cadre d'études pilotes. Comme pour le cancer bronchique, on se heurte cependant à des problèmes de choix de cibles (gènes méthylés, signatures protéomiques, micro-RNA), de standardisation, et sans doute de coûts.

Références bibliographiques

1. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003 Sep;41(3):245-58.
2. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.
3. Greenberg M. A study of lung cancer mortality in asbestos workers: Doll, 1955. *Am J Ind Med*. 1999 Sep;36(3):331-47.
4. Nelson HH, Kelsey KT. The molecular epidemiology of asbestos and tobacco in lung cancer. *Oncogene*. 2002 Oct 21;21(48):7284-8.
5. Vainio H, Boffetta P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1994 Aug;20(4):235-42.
6. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiology*. 1999 Jul;10(4):405-11.
7. Berry G, Liddell FD. The interaction of asbestos and smoking in lung cancer: a modified measure of effect. *Ann Occup Hyg*. 2004 Jul;48(5):459-62.
8. Cullen MR, Barnett MJ, Balmes JR, Cartmel B, Redlich CA, Brodtkin CA, Barnhart S, Rosenstock L, Goodman GE, Hammar SP, Thornquist MD, Omenn GS. Predictors of lung cancer among asbestos-exposed men in the β -carotene and retinol efficacy trial. *Am J Epidemiol*. 2005 Feb 1;161(3):260-70.
9. Pohlabein H, Wild P, Schill W, Ahrens W, Jahn I, Bolm-Audorff U, Jockel KH. Asbestos fibre-years and lung cancer: a two phase case-control study with expert exposure assessment. *Occup Environ Med*. 2002 Jun;59(6):410-4.
10. Loomis D, Dement J, Richardson D, Wolf S. Asbestos fiber dimensions and lung cancer mortality among workers exposed to chrysotile. *Occup Environ Med*. 2009 Nov 26.
11. Loomis D, Dement JM, Wolf SH, Richardson DB. Lung cancer mortality and fibre exposures among North Carolina asbestos textile workers. *Occup Environ Med*. 2009 Aug;66(8):535-42.
12. Meguellati-Hakkas D, Cyr D, Stucker I, Fevotte J, Pilorget C, Luce D, Guenel P. Lung cancer mortality and occupational exposure to asbestos among telephone linemen: a historical cohort study in France. *J Occup Environ Med*. 2006 Nov;48(11):1166-72.
13. Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, Orlowski E, Galateau-Salle F, Bignon J, Brochard P. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 1998 Jul 15;148(2):133-42.
14. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Mace-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schvartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 Feb;51(1 Pt 1):3-30.
15. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, Chaturvedi AK, Wacholder S, Landi MT, Lubin JH, Caporaso NE. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS One*. 2009;4(10):e7380.
16. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest*. 1999 Feb;115(2):536-49.
17. Wilkinson P, Hansell DM, Janssens J, Rubens M, Rudd RM, Taylor AN, McDonald C. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph? *Lancet*. 1995 Apr 29;345(8957):1074-8.
18. Clin B, Morlais F, Guittet L, Gislard A, Marquignon MF, Paris C, Caillard JF, Launoy G, Letourneux M. Performance of chest radiograph and CT scan for lung cancer screening in asbestos-exposed workers. *Occup Environ Med*. 2009 Aug;66(8):529-34.
19. Hauptmann M, Pohlabein H, Lubin JH, Jockel KH, Ahrens W, Bruske-Hohlfeld I, Wichmann HE. The exposure-time-response relationship between occupational asbestos exposure and lung cancer in two German case-control studies. *Am J Ind Med*. 2002

Feb;41(2):89-97.

20. Kulpa J, Wojcik E, Radkowski A, Kolodziejcki L, Stasik Z. CYFRA 21-1, TPA-M, TPS, SCC-Ag and CEA in patients with squamous cell lung cancer and in chemical industry workers as a reference group. *Anticancer Res.* 2000 Nov-Dec;20(6D):5035-40.

21. Pastor A, Menendez R, Cremades MJ, Pastor V, Llopis R, Aznar J. Diagnostic value of SCC, CEA and CYFRA 21.1 in lung cancer: a Bayesian analysis. *Eur Respir J.* 1997 Mar;10(3):603-9.

22. Schneider J, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Neu K, Eigenbrodt E. Comparison of the tumor markers tumor M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE and SCC in the diagnosis of lung cancer. *Anticancer Res.* 2000 Nov-Dec;20(6D):5053-8.

23. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, Muller C, Poley S, Hofmann K, Fateh-Moghadam A. Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and tissue polypeptide specific antigen (TPS) as tumour markers in lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1993 Oct;31(10):689-94.

24. Lubin R, Zalcman G, Bouchet L, Tredanel J, Legros Y, Cazals D, Hirsch A, Soussi T. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. *Nat Med.* 1995 Jul;1(7):701-2.

25. Trivers GE, Cawley HL, DeBenedetti VMJ, Hollstein M, Marion MJ, Bennett WP, Hoover ML, Prives CC, Harris CC. Anti-p53 antibodies in sera of workers occupationally exposed to vinyl chloride. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:1400-7.

26. Trivers GE, De Benedetti VMG, Cawley HL, Caron G, Harrington AM, Bennett WP, Jett JR, Colby TV, Tazelaar H, Pairolero P, Miller RD, Harris CC. Anti-p53 antibodies in sera from patients with chronic obstructive disease can predate a diagnosis of cancer. *Clin Cancer Res.* 1996;2:1767-75.

27. Zalcman G, Schlichholz B, Tredaniel J, Urban T, Lubin R, Dubois I, Milleron B, Hirsch A, Soussi T. Monitoring of p53 autoantibodies in lung cancer during therapy: relationship to response to treatment. *Clin Cancer Res.* 1998 Jun;4(6):1359-66.

28. Cioffi M, Vietri MT, Gazzero P, Magnetta R, D'Auria A, Durante A, Nola E, Puca GA, Molinari AM. Serum anti-p53 antibodies in lung cancer: comparison with established tumor markers. *Lung Cancer.* 2001 Aug-Sep;33(2-3):163-9.

29. Vona G, Sabile A, Louha M, Sitruk V, Romana S, Schütze K, Capron F, Franco D, Pazzagli M, Vekemans M, Lacour B, Bréchet C, Paterlini-Bréchet P. Isolation by Size of Epithelial Tumor Cells. A New Method for the Immunomorphological and Molecular Characterization of Circulating Tumor Cells. *Am J Pathol.* 2000;156(1):57-63.

30. Baryshnikova E, Destro A, Infante MV, Cavuto S, Cariboni U, Alloisio M, Ceresoli GL, Lutman R, Brambilla G, Chiesa G, Ravasi G, Roncalli M. Molecular alterations in spontaneous sputum of cancer-free heavy smokers: results from a large screening program. *Clin Cancer Res.* 2008 Mar 15;14(6):1913-9.

31. Belinsky SA, Liechty KC, Gentry FD, Wolf HJ, Rogers J, Vu K, Haney J, Kennedy TC, Hirsch FR, Miller Y, Franklin WA, Herman JG, Baylin SB, Bunn PA, Byers T. Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in a high-risk cohort. *Cancer Res.* 2006 Mar 15;66(6):3338-44.

32. Chow S, Campbell C, Sandrini A, Thomas PS, Johnson AR, Yates DH. Exhaled breath condensate biomarkers in asbestos-related lung disorders. *Respir Med.* 2009 Aug;103(8):1091-7.

33. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1148-59.

34. Esteller M, Corn P, Baylin S, Herman J. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res.* 2001;61:3225-29.

35. Damiani LA, Yingling CM, Leng S, Romo PE, Nakamura J, Belinsky SA. Carcinogen-induced gene promoter hypermethylation is mediated by DNMT1 and causal for transformation of immortalized bronchial epithelial cells. *Cancer Res.* 2008 Nov 1;68(21):9005-14.

36. Zöchbauer-Müller S, Fong K, Virmani A, Geradts J, Gazdar A, Mina J. Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. *Cancer Res.* 2001;61:249-55.

37. Kim DH, Nelson HH, Wiencke JK, Zheng S, Christiani DC, Wain JC, Mark EJ, Kelsey KT. p16(Ink4a) and histology-specific methylation of CpG islands by exposure to tobacco smoke in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2001;61(8):3419-24.

38. Belinsky SA. Gene-promoter hypermethylation as a biomarker in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004 Sep;4(9):707-17.

39. Endoh H, Yatabe Y, Shimizu S, Tajima K, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. RASSF1A gene inactivation in non-small cell lung cancer and its clinical implication. *Int J Cancer*. 2003 Aug 10;106(1):45-51.
40. Liu Y, Gao W, Siegfried JM, Weissfeld JL, Luketich JD, Keohavong P. Promoter methylation of RASSF1A and DAPK and mutations of K-ras, p53, and EGFR in lung tumors from smokers and never-smokers. *BMC Cancer*. 2007;7:74.
41. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet*. 2007 Apr;8(4):286-98.
42. Bibikova M, Lin Z, Zhou L, Chudin E, Garcia EW, Wu B, Doucet D, Thomas NJ, Wang Y, Vollmer E, Goldmann T, Seifart C, Jiang W, Barker DL, Chee MS, Floros J, Fan JB. High-throughput DNA methylation profiling using universal bead arrays. *Genome Res*. 2006 Mar;16(3):383-93.
43. Fujiwara K, Fujimoto N, Tabata M, Nishii K, Matsuo K, Hotta K, Kozuki T, Aoe M, Kiura K, Ueoka H, Tanimoto M. Identification of epigenetic aberrant promoter methylation in serum DNA is useful for early detection of lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 Feb 1;11(3):1219-25.
44. Umemura S, Fujimoto N, Hiraki A, Gemba K, Takigawa N, Fujiwara K, Fujii M, Umemura H, Satoh M, Tabata M, Ueoka H, Kiura K, Kishimoto T, Tanimoto M. Aberrant promoter hypermethylation in serum DNA from patients with silicosis. *Carcinogenesis*. 2008 Sep;29(9):1845-9.
45. Wang Y, Yu Z, Wang T, Zhang J, Hong L, Chen L. Identification of epigenetic aberrant promoter methylation of RASSF1A in serum DNA and its clinicopathological significance in lung cancer. *Lung Cancer*. 2007 May;56(2):289-94.
46. Kagan J, Srivastava S, Barker PE, Belinsky SA, P. C. Towards clinical application of methylated DNA sequences as cancer biomarkers: a joint NCI's EDRN and NIST workshop on standards, methods, assays, reagents, and tools. *Cancer Res*. 2007;67:4545-49.
47. Young RP, Hopkins RJ, Hay BA, Epton MJ, Mills GD, Black PN, Gardner HD, Sullivan R, Gamble GD. Lung cancer susceptibility model based on age, family history and genetic variants. *PLoS One*. 2009;4(4):e5302.
48. Solassol J, Jacot W, Lhermitte L. Clinical proteomics and mass spectrometry profiling for cancer detection. *Expert Rev Proteomics*. 2006;338:26-31.
49. Sidransky D, Irizarry R, Califano J, et al. Serum protein MALDI profiling to distinguish upper aerodigestive tract cancer patients from control subjects. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1711-7.
50. Zhukov T, Johanson R, Cantor A, et al. Discovery of distinct protein profiles specific for lung tumors and pre-malignant lung lesions by SELDI mass spectrometry. *Lung Cancer*. 2003;40:267-79.
51. Yildiz P, Shyr Y, Rahman J, et al. Diagnostic accuracy of MALDI mass spectrometric analysis of unfractionated serum in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:893-901.
52. Yang S, Xiao X, Zhang W, et al. Application of serum SELDI proteomic patterns in diagnosis of lung cancer. *BMC Cancer*. 2005;5:83.
53. Jacot W, Lhermitte L, Dossat N, Pujol J, Molinari N, Daurès J, Maudelonde T, Mangé A, Solassol J. Serum Proteomic Profiling of Lung Cancer in High-Risk Groups and Determination of Clinical Outcomes. *J Thorac Oncol*. 2008;3:840-50.
54. Calin G, Croce C. MicroRNA-Cancer Connection: The Beginning of a New Tale. *Cancer Res*. 2006;66(15):7390-4.
55. Nelson K, Weiss G. MicroRNAs and cancer: past, present, and potential future. *Mol Cancer Ther*. 2008;7(12):3655-60.
56. Chen C-Z. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *N Engl J Med*. 2005;353:1768-71.
57. Mitchell P, Parkin RK, Kroh E, Fritz B, Wyman S, Pogosova-Agadjanyan E, Peterson A, Noteboom J, O'Briant K, Allen A, Lin D, Urban N, Drescher C, Knudsen B, Stirewalt D, Gentleman R, Vessella R, Nelson P, Martin D, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 2008;105(30):10513-18.
58. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, et al. e. microRNA signature in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*. 2006;9:189-98.
59. Seike M, Goto A, Okano T, Bowman E, Schetter A, Horikawa I, Mathea E, Jenc J, Yang P, Sugimura H, Gemma K, S, Croce C, Harris C. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 2009;106(29):12085-90.

60. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Saunder RP, Brennan LM. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer*. 1974;33:256-70.
61. Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Tockman M, Sidransky D. Detection of oncogene mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer. *Cancer Res*. 1994;54(7):1634-7.
62. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, Uhlenhopp MA. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Oct;130(4):561-5.
63. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, Prorok PC. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Aug 16;92(16):1308-16.
64. Kang JU, Koo SH, Kwon KC, Park JW, Jung SS. Gain of the EGFR gene located on 7p12 is a frequent and early event in squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008 Jul;184(1):31-7.
65. Sidorenko GI, Zborovskii EI, Levina DI. [Surface-active properties of the exhaled air condensate (a new method of studying lung function)]. *Ter Arkh*. 1980;52(3):65-8.
66. Ojoo J, Mulrennan S, Kastelik J, Morice A, Redington A. Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):22-6.
67. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin E, Li A, Hansel T, Khan M, Bush A. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1077-82.
68. Lehtonen H, Oksa P, Lehtimäki L, Sepponen A, Nieminen R, Kankaanranta H, Saarelainen S, Jarvenpää R, Uitti J, Moilanen E. Increased alveolar nitric oxide concentration and high levels of leukotriene B(4) and 8-isoprostane in exhaled breath condensate in patients with asbestosis. *Thorax*. 2007 Jul;62(7):602-7.
69. Gerritsen W, Asin J, Zanen P, van den Bosch J, Haas F. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*. 2005;99(1):84-90.
70. Han W, Wang T, Reilly A, Keller S, Spivack S. Gene promoter methylation can be assayed in exhaled breath, and is increased in smokers and lung cancer patients. *Respir Res*. 2009;10:86:doi:10.1186/465-9921-10-86.
71. Carpagnano GE, Spanevello A, Carpagnano F, Palladino GP, Prato R, Martinelli D, Digioia G, Foschino-Barbaro MP. Prognostic value of exhaled microsatellite alterations at 3p in NSCLC patients. *Lung Cancer*. 2009 Jun;64(3):334-40.
72. Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Spanevello A, Resta O, Carpagnano F, Mule G, Pinto R, Tommasi S, Paradiso A. 3p microsatellite signature in exhaled breath condensate and tumor tissue of patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Feb 1;177(3):337-41.
73. Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H. Detection of p53 gene mutations in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2004 Feb;43(2):215-22.
74. Sandrini A, Johnson A, Thomas P, Yates D. Fractional exhaled nitric oxide concentration is increased in asbestosis and pleural plaques. *Respirology*. 2006;11(3):325-29.
75. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Saves M, de Quillacq A, Frenay C, Chamming's S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Pairon JC, Astoul P, Galateau-Salle F, Brochard P. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med*. 2006 Jun;63(6):390-5.
76. Sugarbaker D, Flores R, Jaklitsch M, Richards W, Strauss G, Corson J, DeCamp M, Swanson S, Buenno R, Lukanich J, Baldini E, Mentzer S. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:54-65.
77. Yajnik S, Rosensweig K, Mychalczak B, Krug L, Flores R, Hong L, Rusch V. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:1319-26.
78. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, Eberhardt W, Paz-Ares L, Sundstrom S, Liu Y, Ripoche V, Blatter J, Visseren-Grul CM, Manegold C. Pemetrexed Plus Cisplatin or Pemetrexed Plus Carboplatin for Chemonaïve Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol*. 2008;3:756-63.
79. Karrison T, Kindler H, Gandara D, Lu C,

- Guterz T, Nichols K, Chen H, W S, Vokes E. Final analysis of a multi-center double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2007;25(18s):Abstr. 7526.
80. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C, Giaccone G. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6881-9.
81. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2636-44.
82. Scherpereel A, Lee YG. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Jul;13(4):339-443.
83. Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, Zhang J, Cox DD, Pingpank J, Alexander R, Willingham M, Pastan I, Onda M. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Jan 15;12(2):447-53.
84. Creaney J, van Bruggen I, Hof M, Segal A, Musk AW, de Klerk N, Horick N, Skates SJ, Robinson BW. Combined CA125 and mesothelin levels for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1239-46.
85. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Gregoire M, Copin MC, Devos P, Chahine B, Porte H, Lassalle P. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 15;173(10):1155-60.
86. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebaillly P, Gregoire M, Porte H, Copin MC, Lassalle P. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res*. 2007 May 15;13(10):2928-35.
87. Rodriguez Portal JA, Rodriguez Becerra E, Rodriguez Rodriguez D, Alfageme Michavila I, Quero Martinez A, Diego Roza C, Leon Jimenez A, Isidro Montes I, Cebollero Rivas P. Serum levels of soluble mesothelin-related peptides in malignant and nonmalignant asbestos-related pleural disease: relation with past asbestos exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):646-50.
88. Shiomi K, Hagiwara Y, Sonoue K, Segawa T, Miyashita K, Maeda M, Izumi H, Masuda K, Hirabayashi M, Moroboshi T, Yoshiyama T, Ishida A, Natori Y, Inoue A, Kobayashi M, Sakao Y, Miyamoto H, Takahashi K, Hino O. Sensitive and specific new enzyme-linked immunosorbent assay for N-ERC/mesothelin increases its potential as a useful serum tumor marker for mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2008 Mar 1;14(5):1431-7.
89. Luo L, Shi HZ, Liang QL, Jiang J, Qin SM, Deng JM. Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma: A meta-analysis. *Respir Med*. 2009 Nov 27.
90. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, Carbone M, Webb C, Wali A. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1564-73.
91. Park E-K, Thomas P, Johnson A, Yates D. Osteopontin Levels in an Asbestos-Exposed Population. *Clin Cancer Res*. 2009;15(4):1362-66.
92. Paleari L, Rotolo N, Imperatori A, Puzone R, Sessa F, Franzi F, Meacci E, Campese P, Cesario A, Paganuzzi M. Osteopontin is not a specific marker in malignant pleural mesothelioma. *Int J Biol Markers*. 2009;24(2):112-7.
93. Iwahori K, Osaki T, Serada S, Fujimoto M, Suzuki H, Kishi Y, Yokoyama A, Hamada H, Fujii Y, Yamaguchi K, Hirashima T, Matsui K, Tachibana I, Nakamura Y, Kawase I, Naka T. Megakaryocyte potentiating factor as a tumor marker of malignant pleural mesothelioma: evaluation in comparison with mesothelin. *Lung Cancer*. 2008 Oct;62(1):45-54.
94. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, Segal A, Musk AW, Skates SJ, Robinson BW. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2008 Aug;3(8):851-7.

3.4 Les marqueurs de l'exposition : analyses biométriologiques dans l'expectoration et le LBA - corps asbestosiques - fibres non gainées

Mme Marie-Annick BILLON-GALLAND

Chef de service

Laboratoire d'étude des particules inhalées (LEPI)

Département de Paris

1. Introduction générale sur le thème

Les analyses biométriologiques dans des échantillons indicateurs d'origine pulmonaire – parenchyme pulmonaire, lavage broncho-alvéolaire (LBA) et expectoration – ont pour objectif de caractériser les expositions individuelles aux fibres d'amiante, par l'étude des marqueurs d'exposition que sont les corps asbestosiques recherchés en microscopie optique et les fibres non gainées analysées en microscopie électronique analytique. Dans le cadre de l'exploration d'un sujet ayant eu une exposition à l'amiante ou d'un patient porteur d'une pathologie présumée asbestosique, la biométrie a pour objectif de déterminer la concentration en fibres retenues au niveau pulmonaire au moment du prélèvement de l'échantillon qui intègre à la fois les phénomènes de dépôt des fibres dans le tractus respiratoire et de clairance liée à l'épuration et à la translocation vers d'autres sites, mais ne fournit pas d'information sur les fibres qui ont été épurées au fil du temps. Elle fournit une estimation individuelle de l'exposition cumulée et est particulièrement utile lorsque les données concernant l'histoire professionnelle sont absentes, peu fiables ou non contributives.

Les aspects pratiques de la quantification des fibres d'amiante et des corps asbestosiques dans les échantillons biologiques ainsi que l'interprétation des résultats obtenus ont été revus par plusieurs équipes^[22;14] et ont fait l'objet d'un consensus de la part des laboratoires européens spécialisés dans ces analyses^[6].

1.1. Aspects techniques

Les corps asbestosiques (CA) se forment sur des fibres d'amiante inhalées, déposées depuis au moins quatre à six mois dans les voies respiratoires inférieures. Seule une minorité des fibres inhalées va se retrouver gainée et donner naissance à des CA. L'apparition de CA dans les poumons est étroitement associée à la concentration de fibres longues d'amphiboles ; il est rare que les fibres de moins de 10 microns soient gainées^[2;5]. Des concentrations élevées de CA formés sur des fibres de chrysotile peuvent cependant être observées dans les poumons de travailleurs fortement exposés au chrysotile^[10]. Étant donné que ce genre de formation peut également apparaître sur des fibres inorganiques non asbestosiques, on utilise parfois le terme de « corps ferrugineux ». Les corps ferrugineux non asbestosiques sont toutefois d'intérêt mineur puisque les CA représentent habituellement au moins 90 % de l'ensemble des corps ferrugineux^[5;10;19].

1.1.2. Échantillons

Le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) et les échantillons d'expectorations sont considérés comme des échantillons indicateurs et leur prélèvement est nettement moins invasif que celui de tissu pulmonaire. Seuls les CA provenant de l'espace alvéolaire et des voies aériennes de conduction peuvent être quantifiés par l'analyse de ces deux types de prélèvements, mais l'utilisation d'échantillons de LBA et d'expectorations impose des conditions de recueil particulier.

1.1.3. Préparation des échantillons

Le but ultime de la préparation est d'isoler les fibres des constituants biologiques, tout en les modifiant le moins possible afin d'obtenir une évaluation très précise de la teneur en fibres de l'échantillon. La digestion par l'hydroxyde de potassium, l'hypochlorite de sodium ou la formamide est la technique la plus couramment utilisée. La suspension de particules ainsi obtenue est filtrée sur des membranes de filtration adaptées à un examen en microscopie optique ou en microscopie électronique. Dans le cas des analyses des fibres non gainées en microscopie électronique analytique, il faut prendre particulièrement soin d'éviter toute contamination au cours de la préparation. Cette phase entraîne parfois des modifications de la concentration, de la composition chimique ou de la distribution de la taille des fibres.

1.1.4. Analyses des échantillons

Le comptage en microscopie optique (MO) permet de détecter des concentrations faibles, mais seulement de corps asbestosiques et de fibres de grandes dimensions. Pour détecter les fibres très fines, il faut avoir recours à la microscopie électronique. La microscopie électronique à transmission (MET), préférée à la microscopie électronique à balayage (MEB) en raison de sa meilleure résolution, est utilisée par plus de 90 % des laboratoires. Les instruments de microscopie électronique sont habituellement équipés de dispositifs permettant de déterminer la composition chimique, d'où le terme de microscopie électronique à transmission analytique (META), et la structure cristalline de la fibre pour la MET. Il est possible d'identifier les différents types de fibres d'amiante et de fibres non asbestosiques par comparaison avec les données correspondant à des minéraux de référence. Les fibres non asbestosiques peuvent représenter une proportion importante de la charge totale en fibres ; les plus courantes sont des fibres de mullite, de rutile, de silice, d'oxyde d'aluminium, de mica et de kaolin ^[14]. Leur concentration est souvent supérieure à celle de l'amiante, en particulier dans les échantillons contenant des concentrations faibles ou moyennes de fibres d'amiante. À la différence de la MO, la META permet de les distinguer des fibres d'amiante.

1.1.5. Résultats et interprétation

Les résultats des analyses dans le LBA sont exprimés en nombre de corps asbestosiques ou en nombre de fibres par millilitre (ml) de LBA ou pour les CA par expectoration. Lorsque les résultats sont négatifs, il convient de spécifier la sensibilité analytique.

Plusieurs études ont été consacrées à la corrélation entre la concentration de CA dans le LBA et la concentration de CA ou de fibres d'amiante dans le tissu pulmonaire ^[24 ; 15 ; 8]. Les équations de régression évaluant les concentrations dans le tissu pulmonaire à partir de la concentration de CA dans le LBA sont très voisines ^[15]. Une concentration supérieure à 1 CA par ml est associée à une forte probabilité de trouver plus de 1000 CA par gramme de tissu pulmonaire sec. Dans deux études, la charge en fibres d'amphiboles totales dans le tissu pulmonaire, évaluée en ME, était corrélée à la teneur en CA du LBA ^[15 ; 28]. La teneur en chrysotile du tissu pulmonaire n'était pas corrélée à la teneur en CA du LBA ^[28]. Au moins trois études comparant les teneurs en CA dans le tissu pulmonaire et dans l'expectoration ont indiqué que les CA n'apparaissent pas dans l'expectoration tant que la charge pulmonaire reste inférieure à une valeur de l'ordre de 1000 CA par gramme de tissu pulmonaire humide (soit à peu près 10 000 CA par gramme de tissu pulmonaire sec) ^[29].

La confrontation des concentrations de fibres ou de CA avec les données du calendrier professionnel des patients fait apparaître d'importants chevauchements entre les personnes classées comme exposées à l'amiante et les personnes classées comme non exposées. Néanmoins, plusieurs laboratoires, en Europe et en Amérique du Nord, considèrent qu'il y a exposition significative à l'amiante lorsque les concentrations mesurées sont supérieures aux valeurs suivantes : 1 CA dans l'expectoration, 1 CA par ml dans le LBA, 1000 CA par gramme de tissu pulmonaire sec, $1,0 \cdot 10^6$ fibres d'amphiboles (longueur > 1 μm) par gramme de tissu pulmonaire sec et $0,1 \cdot 10^6$ fibres d'amphiboles (longueur > 5 μm) par gramme de

tissu pulmonaire sec. Ce sont là des limites relatives et arbitraires qui renvoient à des niveaux qui sont rarement dépassés au cours de toute une vie d'employé de bureau.

Dans deux études, la charge en fibres d'amphiboles totales dans le tissu pulmonaire, évaluée en ME, était corrélée à la teneur en CA du LBA ^[15 ; 28]. La teneur en chrysotile du tissu pulmonaire n'était pas corrélée à la teneur en CA du LBA ^[28].

2. Quand (c'est-à-dire pour quelle population, à quelle date) proposer une analyse minéralogique d'échantillons biologiques pour la recherche de corps asbestosiques dans un échantillon de LBA ?

Synthèse de la littérature

Comme le souligne l'*European Respiratory Society* ^[6], l'analyse minéralogique est un des nombreux moyens d'estimer l'exposition, comme l'enquête sur l'exposition professionnelle, le questionnaire standardisé et les données métrologiques en hygiène industrielle. Elle contribue à l'évaluation de l'intensité de l'exposition passée, en particulier lorsque les autres données sont indisponibles ou peu fiables, ou que ces données se prêtent difficilement à l'interprétation quantitative. Les CA sont stockés très longtemps dans le poumon et, en cas d'exposition spécifique à l'amiante, ils peuvent être retrouvés en concentrations anormalement élevées, même trente-cinq années après la fin de l'exposition.

Ainsi, ce type d'analyse peut révéler l'existence d'une importante exposition indirecte passive, dont le patient ne s'est pas souvenu ou ne s'est même pas rendu compte ; il peut également révéler une importante exposition d'origine environnementale pendant l'enfance chez des personnes provenant de régions où ce genre d'exposition est susceptible d'avoir lieu.

Pour des raisons pratiques, il est cependant important, dans le cadre de l'exploration d'un sujet ayant eu une exposition à l'amiante ou d'un patient porteur d'une pathologie présumée asbestosique, d'établir les antécédents professionnels du patient dès la phase initiale des examens cliniques. Cela permet d'être sûr que, si des analyses minéralogiques sont nécessaires, les prélèvements pourront être faits au cours des procédures de diagnostic ou de traitement.

Chez les patients ayant fait l'objet d'un traitement chirurgical, le comptage des CA dans le tissu pulmonaire permet de détecter les patients qui nécessitent une analyse attentive des antécédents professionnels, des données histologiques ou de la rétention pulmonaire en fibres évaluée en ME ^[9].

Pour les cas n'étant pas traités chirurgicalement et à l'occasion d'une fibroscopie au cours de leur suivi, le recours à l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire pourra être envisagé ^[6], le prélèvement pouvant être réalisé à n'importe quel moment par rapport à la fin de l'exposition.

Avis et recommandations de l'expert

Lorsque les données concernant l'histoire professionnelle sont absentes, peu fiables ou non contributives, les analyses minéralogiques permettent de fournir une estimation individuelle de l'exposition cumulée et la quantification de CA dans les échantillons de LBA peut être utilisée pour l'évaluation rétrospective des expositions aux fibres d'amiante. Cependant, l'analyse biométrologique dans un LBA ne peut être qu'un outil complémentaire pour évaluer l'importance d'une exposition, sa spécificité étant imparfaite de l'ordre de 90 %. La recherche de CA garde son utilité pour les protocoles et études à visée étiologique. Dans une visée de suivi, la seule méthode biométrologique envisageable serait la recherche de CA dans l'expectoration, cependant il n'a pas été démontré qu'elle apportait des informations supplémentaires par rapport à un interrogatoire pour le repérage des expositions du fait de la faible sensibilité du marqueur en général inférieure à 50 %.

3. Quelles conditions pour considérer un résultat d'analyse minéralogique comme « interprétable » ? (Critères de qualité...)

Synthèse de la littérature

L'emploi de techniques de prélèvement, de préparation et de lecture adéquates imposant des contrôles de qualité, des techniciens analystes entraînés, des outils analytiques et un mode d'expression des résultats appropriés, conditionne la qualité des analyses biométriologiques et peut interférer dans l'interprétation des résultats. Ces différents aspects ont été détaillés dans les recommandations élaborées par le groupe de travail de l'*European Respiratory Society*.

L'échantillonnage constitue une première étape critique. Les échantillons doivent permettre de fournir une image aussi représentative que possible, tant au niveau des concentrations qu'au niveau des distributions granulométriques, mais aussi de la charge totale en fibres du poumon.

Des variations dans les techniques de lavage peuvent influencer sur les résultats des analyses. Il a été constaté que les concentrations de CA dans le LBA étaient deux fois plus élevées dans les lobes inférieurs que dans les lobes supérieurs, tandis qu'il n'y a pas de différences significatives entre les sites de prélèvement de localisation équivalente dans le poumon droit et le poumon gauche [27].

Selon le groupe de travail de l'*European Respiratory Society*, un échantillon de liquide de lavage broncho-alvéolaire peut être accepté s'il répond aux critères suivants : le prélèvement doit de préférence être fait dans le lobe moyen ou dans la lingula, du côté controlatéral à la tumeur, puisque celle-ci risque d'affecter la quantité du liquide instillé et récupéré ; il faut instiller 3 x 50 ml ou 5 x 20 ml de solution saline ; la récupération doit être de 30 % au moins ; le liquide récupéré ne doit pas être filtré sur gaze ; l'analyse cytologique confirmera l'origine alvéolaire de l'échantillon et sera réalisée sur au moins 10 ml de liquide, prélevés de préférence sur la deuxième ou la troisième fraction qui contiennent la plus forte concentration de corps asbestosiques [24].

Les échantillons d'expectorations nécessitent d'être validés même si plusieurs auteurs ont utilisé l'analyse minéralogique en microscopie optique (MO) dans ce type d'échantillons pour caractériser des expositions antérieures [32; 15]. Il est conseillé de réaliser des expectorations provoquées en instillant un aérosol de sérum physiologique pour obtenir un meilleur recueil [17; 23]. Il a été également démontré qu'il existait des fluctuations importantes dans la concentration de CA entre plusieurs échantillons recueillis chez un même patient et qu'une analyse portant sur plusieurs expectorations recueillies sur des jours différents pouvait diminuer le nombre de faux négatifs [29; 16]. Une étude montrait également que le pourcentage cumulé de CA présents dans les expectorations augmentait de 20 % à 68 % quand on passait de l'analyse d'une expectoration à plus de quatre expectorations [25].

L'expertise AFSSET 2009 [1] sur les fibres courtes et les fibres fines d'amiante consacre un volet sur les facteurs techniques influençant les résultats des analyses dans son chapitre sur les études de biométrie chez l'homme. En dehors de l'échantillonnage, de nombreux facteurs techniques sont évoqués comme étant susceptibles d'influencer les résultats de la biométrie essentiellement pour les analyses des fibres non gainées en MET.

Le stockage et la préparation des échantillons peuvent introduire des contaminations, notamment au niveau du fixateur, et des modifications de concentrations ou de tailles. Des contaminations de lots de filtres en polycarbonate (*Nucléopore*) par des courtes fibres de chrysotile et de crocidolite ($L < 3 \mu\text{m}$) ont également été rapportées [3]. Plusieurs études de Gylseth *et al* investiguent l'influence de différentes méthodes de préparation (digestion vs *low temperature asher*, intensité des ultrasons, porosité des filtres...). Le type d'instrument d'analyse utilisé, MET ou MEB, peut avoir une influence sur la charge en fibres non gainées et sur les distributions granulométriques [12; 13]. La longueur et le diamètre minimaux retenus pour le dénombrement en ME dépendent du type de microscope électronique utilisé, du

grossissement et des protocoles de comptage mis en œuvre. En dehors de protocoles spécifiquement orientés vers la détection de fibres très longues^[4], la longueur minimale varie généralement entre quelques dixièmes de microns (μm)^[26] et $1\ \mu\text{m}$ pour les analyses en MET et $1\ \text{à}\ 5\ \mu\text{m}$ pour les analyses en MEB. Par ailleurs, la MET à des grossissements supérieurs à $\times 15000$ permet de détecter les fibres d'amiante les plus fines ($0,01\ \mu\text{m}$), alors que la MEB limite l'observation aux fibres d'un diamètre minimum de $0,1 - 0,15\ \mu\text{m}$, conduisant à négliger une fraction importante des fibres de chrysotile et de crocidolite. L'exclusion des fibres courtes et/ou fines des schémas de comptage est susceptible d'écartier une fraction importante et variable, suivant le type de fibre, de la population de fibres.

Il n'existe pas de circuit officiel de comparaisons interlaboratoires pour les analyses biométriologiques, mais les concentrations de CA dans le tissu pulmonaire mesurées par trois laboratoires expérimentés ont pu être comparées de manière fiable. De façon analogue, trois grandes études indépendantes consacrées à la comparaison des concentrations de CA dans le LBA et le tissu pulmonaire ont donné des équations de régression très similaires^[15]. En ce qui concerne le comptage des fibres d'amiante en ME, une comparaison sur des échantillons de parenchyme pulmonaire homogénéisés réalisée dans cinq laboratoires européens^[30] montre que les échantillons présentant des concentrations basses de fibres ont été identifiés comme tels par tous les laboratoires.

Avis et recommandations de l'expert

Des corps asbestosiques et des fibres d'amiante peuvent être trouvés dans les poumons de presque toutes les personnes. Pour une interprétation fiable des données quantitatives obtenues et pour considérer un résultat d'analyse minéralogique comme « interprétable », il est indispensable d'avoir recours à des méthodes standardisées de prélèvement et d'analyse et, pour que la comparaison soit possible avec une population de référence adéquate, analysées par le même laboratoire.

Compte tenu de la spécificité des analyses biométriologiques, il paraît important qu'elles soient réalisées par des laboratoires spécialisés, disposant de personnels ayant reçu une formation spécifique et qui ont recours à des contrôles de qualité tout au long des analyses.

La réalisation des analyses par un laboratoire sous assurance qualité de type accréditation doit permettre de s'assurer de la qualité des analyses. Un laboratoire accrédité doit se soumettre à des exigences d'ordre organisationnel mais également technique. Ceci nécessite la formation du personnel, le suivi de modes opératoires validés, la traçabilité des échantillons réceptionnés au laboratoire, des critères d'acceptation des échantillons (volume minimum, fixateur utilisé, flacons dépoussiérés pour les analyses en MET...), le contrôle régulier des réactifs et des membranes de filtration utilisés, l'analyse répétée d'un même échantillon permettant de s'assurer de la reproductibilité intralaboratoire, la vérification des appareils d'analyse (métrologie, étalonnage), des critères de comptage précis, la possession de minéraux de référence pour l'analyse des fibres d'amiante non gainées, cette liste n'étant pas exhaustive.

Au regard de ces différentes conditions, on pourra retenir un résultat positif s'il y a eu des problèmes techniques, mais pas un résultat négatif.

4. Quelle valeur accorder à une analyse minéralogique négative pour la recherche de corps asbestosique ? (dans l'expectoration, dans le lavage, le cas échéant dans le poumon) (=VPN du marqueur)

Synthèse de la littérature

Il a été souligné par le groupe de travail de l'*European Respiratory Society*^[6] que l'analyse minéralogique d'un échantillon biologique permet de préciser le niveau de rétention de fibres

au moment du prélèvement de l'échantillon, mais ne fournit pas d'informations sur les fibres qui ont été épurées au fil du temps. L'importance de ces phénomènes d'épuration ne doit pas être négligée dans le cas des expositions très anciennes et/ou des expositions exclusives au chrysotile, qui présente une biopersistance plus faible que les amphiboles. Il convient donc d'être prudent lors de l'interprétation d'un résultat biométriologique, surtout si celui-ci est négatif ou voisin des valeurs observées dans des populations de référence.

Cette connaissance ne permet de disposer que d'un reflet partiel de l'exposition antérieure pour des raisons théoriques, empiriques et techniques. L'analyse des fibres étant réalisée sur des prélèvements effectués généralement après un long délai après le début de l'exposition, elle ne porte donc que sur les fibres en rétention, biopersistantes, et ne reflète pas les étapes de l'exposition chronique. Ainsi, les fibres de chrysotile étant moins biopersistantes que les fibres d'amphiboles, elles reflètent mal l'exposition à long terme.

La valeur prédictive négative du LBA en MO en fonction de l'exposition professionnelle réalisée sur la base d'un questionnaire varie d'une étude à l'autre et dépend de la prévalence de l'exposition dans la population étudiée. Elle passe de 39 % à 75 % selon les auteurs [7 ; 20 ; 21]. Une méta-analyse des données donne une valeur prédictive négative (VPN) à 62,3 % [22]. Par contre, il apparaît, à partir de ces séries, que la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) sont dans l'ensemble très satisfaisantes, respectivement de 91,8 % et 94,5 %.

La VPN du marqueur CA dans l'expectoration est difficile à préciser formellement. Les CA dans l'expectoration constituent un marqueur très spécifique de l'exposition passée à l'amiante, selon Modin *et al* [18], puisqu'il n'a été trouvé aucun faux positif dans plus de 11 000 échantillons provenant de patients recrutés en population générale aux États-Unis. Une étude réalisée sur des expectorations provoquées de 270 travailleurs retraités de l'amiante textile (exposition au chrysotile (80 %) et à la crocidolite (20 %)) et de freins (exposition exclusivement au chrysotile) a montré la présence de CA dans 53 % des expectorations ; l'origine pulmonaire des expectorations était confirmée par une analyse cytologique chez 82,6 % des sujets [23]. Une synthèse sur plus de quatorze années d'analyses de CA réalisées sur 5 400 expectorations en majorité spontanées, réceptionnées au LEPI et provenant de différents services hospitaliers, toutes expositions à l'amiante confondues, montre l'absence de CA dans 74 % des cas. L'analyse cytologique effectuée sur les expectorations négatives a pu confirmer l'origine endoalvéolaire de ces prélèvements dans seulement 31 % des cas. Dans des études précédentes, la fréquence de détection de CA dans l'expectoration issue de différentes cohortes diffère chez les sujets fortement exposés. Farley *et al* [11] et McDonald *et al* [16] rapportent respectivement 35 % et 29 % d'analyses positives. Chez des mineurs de vermiculite, Sébastien [24] détecte des CA dans l'expectoration de 75 % des travailleurs ; Teschler [29] rapporte des comptages positifs en CA chez 36,5 % de sujets exposés professionnellement ; et Sulotto [25] rapporte un résultat positif pour 44,4 %.

Ces études confirment la faible sensibilité de l'analyse biométriologique dans l'expectoration soulignée dans l'étude de Teschler [29], qui observait l'absence de CA dans l'expectoration chez un tiers des sujets exposés fortement à l'amiante malgré la présence de CA dans le LBA ; par contre, la spécificité du marqueur CA a été confirmée par plusieurs études [29 ; 16 ; 31].

Avis et recommandations de l'expert

La teneur en fibres ou en CA au moment de l'analyse est influencée par des phénomènes complexes caractérisant l'exposition (type des fibres en suspension dans l'air, concentration, dimensions des fibres), ainsi que par les mécanismes de dépôt et de clairance. L'exposition cumulée et le temps écoulé depuis l'exposition influent sur les concentrations de fibres d'amiante et de CA. Il faut garder en mémoire que, d'une part, les fibres de chrysotile sont épurées beaucoup plus vite que les fibres d'amphiboles et que, d'autre part, la teneur en CA

dans les échantillons biologiques reflète principalement la concentration des fibres longues d'amphiboles dans le parenchyme pulmonaire.

La valeur à accorder à une analyse minéralogique négative pour la recherche de corps asbestosiques doit être confrontée à plusieurs informations, notamment : l'interrogatoire professionnel qui doit permettre de retrouver l'exposition cumulée et le type de fibres auquel le patient a été exposé ; pour l'expectoration, le résultat de l'analyse cytologique qui s'assure de la présence de macrophages alvéolaires et l'indication du nombre d'expectorations étudié ; pour le LBA, l'information sur le résultat de la cytologie et la représentativité du volume recueilli par rapport au volume instillé, le type d'analyse réalisé (MO, META, MEBA), qui doit être retrouvé associé avec les valeurs de référence pour la population générale, la reconnaissance de qualité du laboratoire, qui doit être établie.

L'absence de CA dans un échantillon d'expectoration ou un résultat négatif dans le LBA n'exclut pas la possibilité d'une forte charge pulmonaire en CA et n'exclut pas une exposition significative, en particulier chez les travailleurs exposés au chrysotile, et ne saurait emporter la décision si l'exposition professionnelle est clairement objectivée par le calendrier professionnel.

5. Conclusion générale sur le thème

Les analyses biométriologiques sont principalement utiles pour :

- documenter une exposition en l'absence d'une anamnèse professionnelle ou environnementale convaincante ou de corps asbestosiques sur des lames histologiques ;
- documenter l'intensité relative d'une exposition. Dans ce cadre, l'interprétation des résultats ne peut se faire qu'au travers de comparaisons avec des populations appropriées de sujets contrôles et il est donc indispensable que le laboratoire dispose de valeurs de référence rencontrées dans cette population générale.

Les études biométriologiques concernant l'amiante se rapportent aussi bien à des cas individuels qu'à des groupes de sujets présentant un intérêt particulier du point de vue de leurs manifestations pathologiques ou de leurs circonstances d'exposition. Elles peuvent être classées sur la base de la pathologie explorée, de la profession, du type d'exposition, de l'origine géographique des sujets, du type d'échantillon, de la technique analytique, du type de marqueur recherché (CA ou fibres non gainées) et du type de fibre concerné.

Elles peuvent apporter une contribution importante au cours de l'évaluation rétrospective de l'exposition à l'amiante d'un sujet donné. Elles ne doivent pas se substituer aux données de l'interrogatoire professionnel, qui reste l'élément majeur de cette évaluation. Cependant, lorsque les informations sur l'exposition à l'amiante sont inexistantes ou de fiabilité douteuse à partir du questionnaire, l'analyse minéralogique du LBA ou de l'expectoration aide à évaluer le niveau de rétention pulmonaire d'amiante. Les séries publiées suggèrent que le LBA constitue une alternative acceptable au tissu pulmonaire dans la majorité des cas lorsqu'une analyse en MO (comptage des CA) est demandée. L'avantage de cette dernière technique tient surtout à sa facilité de mise en œuvre, et à l'existence de valeurs de référence relativement consensuelles entre les différents laboratoires permettant de définir avec une bonne approximation des probabilités d'exposition, en règle générale d'origine professionnelle. Le recours aux techniques de ME (en privilégiant la META) se heurte à des difficultés liées à la rareté des équipes pouvant effectuer ce type d'analyse, au coût de l'analyse et à l'hétérogénéité des valeurs de référence proposées par les laboratoires, probablement partiellement expliquée par des différences méthodologiques. Les résultats obtenus sont sujets à une plus grande variabilité d'un laboratoire à l'autre, ce qui vient compliquer les comparaisons interlaboratoires. L'intérêt de la technique de META est indiscutable (permettant le comptage de l'ensemble des fibres d'amiante, et le typage de ces fibres), mais le recours à cette technique est rarement indispensable en pratique. Il nécessite de toute façon que le laboratoire ait établi ses propres valeurs de référence.

Le choix et la qualité de l'échantillon jouent un rôle essentiel, et les analyses doivent être effectuées par des laboratoires spécialisés maîtrisant tous les aspects de ces techniques. Les procédures doivent toujours être les mêmes, être décrites de façon claire et donner des résultats reproductibles. Des populations de référence adéquates et une compréhension globale des facteurs influençant la rétention, le dépôt et la clairance pulmonaires des fibres, ainsi que les différentes relations dose-réponse pour les différentes maladies liées à l'amiante, sont extrêmement importantes pour l'interprétation des résultats des analyses minéralogiques. Ces résultats fournissent une estimation individuelle de l'exposition cumulée et aident à établir le rôle étiologique de l'amiante, en particulier dans les cas où les données relatives à l'exposition provenant d'autres sources d'information sont indisponibles, peu fiables ou non contributives du point de vue quantitatif. Une charge élevée en fibres est un indice d'exposition mais pas une preuve de maladie. Un résultat négatif ne prouve pas l'absence d'exposition significative, surtout si le chrysotile est impliqué. L'importance des phénomènes d'épuration ne doit pas être négligée dans le cas des expositions très anciennes et/ou des expositions exclusives au chrysotile, qui présente une biopersistance plus faible que les amphiboles, mais il convient alors d'évaluer soigneusement l'historique des expositions. Il est recommandé, s'il n'y a pas d'indication clinique, de ne pas recourir à des procédures invasives, en vue du recueil d'échantillons pour l'analyse minéralogique.

Grâce à la simplicité de sa réalisation et à ses performances vis-à-vis de l'histoire professionnelle et de la charge pulmonaire en fibres d'amiante, le comptage de corps asbestosiques en microscopie optique doit être utilisé en première intention, bien que seulement une fraction des fibres d'amiante inhalées conduise à leur formation et qu'ils se forment de façon privilégiée sur les fibres longues d'amphiboles.

La biométrie ne peut pas être utilisée en routine dans une perspective de surveillance médicale. Elle peut être proposée pour les patients dont l'exposition n'est pas évidente à l'interrogatoire : une analyse biométrique positive dans le LBA ou dans l'expectoration pourra être utile pour affirmer une rétention pulmonaire importante justifiant éventuellement une surveillance médicale spécifique.

Dans une visée de suivi, la seule méthode biométrique envisageable serait l'analyse de CA dans l'expectoration, un examen non invasif, mais qui présente une faible sensibilité. Sa négativité ne permet pas d'écarter de façon fiable une exposition antérieure significative. Il n'a pas été démontré qu'elle apportait des informations supplémentaires par rapport à un interrogatoire pour le repérage des expositions ; elle peut cependant être un outil complémentaire à d'autres outils d'évaluation de l'exposition, mais son utilisation impose des conditions spécifiques de recueil des échantillons.

Références bibliographiques

1. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. « Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante. Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante ». Maisons-Alfort : AFSSET; 2009.
2. Albin M., Johansson I., Pooley F.D., Jakobsson K., Attewell R., Mitha R. « Mineral fibres, fibrosis, and asbestosbodies in lung tissue from deceased asbestos cement workers ». *British Journal Industrial Medicine* 1990; 47:767-774.
3. Case B.W., Kuhar M., Harrigan M., Dufresne A. « Lung fiber content of American children aged 8-15 years : preliminary findings ». *Annals Occupational Hygiene* 1994; 38 Suppl 1:639-645.
4. Case B.W., Dufresne A., McDonald A.D., McDonald J.C., Sébastien P. « Asbestos fiber type and length in lungs of chrysotile textile and production workers : fibers longer than 18µm ». *Inhalation Toxicology* 2000;12:411-418.
5. Churg A., Warnock M.L. « Asbestos and other ferruginous bodies : their formation and clinical significance ». *American Association Pathologists* 1981; 102:447-56.
6. De Vuyst P., Karjalainen A., Dumortier P. et al « Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples : report of the ERS working group ». *European Respiratory Journal* 1998; 11:1416-26.
7. De Vuyst P., Dumortier P., Moulin E., Yourassowsky N., Yernault J.C. « Diagnostic value of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid ». *American Review of Respiratory Disease*. 1987;136:1219-1224.
8. De Vuyst P., Dumortier P., Moulin E. et al. « Asbestosis bodies in bronchoalveolar lavage reflect lung asbestos body concentration ». *European Respiratory Journal*, 1988; 1: 362-367.
9. De Vuyst P., Missouni A., Vanmuylem A., Rocmans P., Dumortier P. « Systematic asbestos bodies counting inlung specimens resected for lung cancer ». *European Respiratory Journal* 1997; 10, (25):19s.
10. Dumortier P., De Vuyst P., Strauss P., Yernault J.-C. « Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluids of brake lining and asbestos cement workers ». *British Journal Industrial Medicine* 1990, 47: 91-98.
11. Farley M.L., Greenberg S.D., Shuford E.H. Jr, Hurst G.A., Spivey C.G., Christianson C.S. « Ferruginous bodies in sputa of former asbestos workers ». *Acta Cytologica* 1977; 21:693-700.
12. Gylseth B., Baunan R.H. Overaae L. « Analysis of fibres in human lung tissue ». *British J Industrial Medicine* 1982; 39:191-195.
13. Gylseth B., Skaug V. « Relation between pathological grading and lung fibre concentration in a patient with asbestosis ». *British J Industrial Medicine* 1986; 43:754-759.
14. Gibbs A.R., Pooley F.D. « Analysis and interpretation of inorganic mineral fibres in "lung" tissues ». *Thorax*, 1996; 51: 327-334.
15. Karjalainen A., Piipari R., Mäntylä T. et al. « Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage in relation to asbestos bodies and asbestos fibers in lung parenchyma ». *European Respiratory Journal*, 1996; 9:1000-1005.
16. McDonald J.C., Sébastien P., Case B., McDonald A.D., Dufresne A. « Ferruginous body counts in sputum as an index of past exposure to mineral fibres ». *Annals Occupational Hygiene* 1992 ; 36:271-282.
17. McLarty J.W., Greenberg S.D., Hurst G.A., et al. « The clinical significance of ferruginous bodies in sputa ». *J Occupational Medicine* 1980; 22:92-96.
18. Modin B.E., Greenberg S.D., Buffler P.A., Lockhart J.A., Seitzman L.H., Awe R.J. « Asbestos bodies in a general hospital/clinical population ». *Acta Cytologica*, 1982, 26, pp. 667-677.
19. Moulin E., Yourassowsky N., Dumortier P., De Vuyst P., Yernault J.C. « Electron microscopic analysis of asbestosbody cores from the Belgian urban population ». *European Respiratory Journal*, 1988; 1: 818-822.
20. Orłowski E., Pairon J.-C., Ameille J. et al. « Pleural plaques, asbestos exposure and asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid ». *American J Industrial Medicine* 1994; 26:349-58.
21. Pairon J.-C., Orłowski E., Iwatsubo Y. et al. « Pleural mesothelioma and exposure to asbestos : evaluation from work histories and analysis of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid or lung tissue in 131 patients ». *Occupational Environmental Medicine* 1994; 51:244-9.

22. Pairon J.-C., Dumortier P. « Place des analyses biométriologiques dans l'évaluation rétrospective des expositions à l'amiante ». *Revue Maladies Respiratoires* 1999; 16 :1219-1235.
23. Paris C., Galateau-Salle F., Creveuil C., Morello R., Raffaelli C., Gillon J.-C. et al. « Asbestos bodies in the sputum of asbestos workers : correlation with occupational exposure ». *European Respiratory Journal* 2002; 20(5):1167-1173.
24. Sebastien P., Armstrong B., Case B., Barwick H., Keskula H., Mc Donald J.C. « Estimation of amphibole exposure from asbestos body and macrophage counts in sputum. A survey in vermiculite miners ». *Annals Occupational Hygiene* 1988;32(1):195-201.
25. Sulotto F., Capellaro E., Chiesa A., Villari S., Bontempi S., Scansetti G. « Relationship between asbestos bodies in sputum and the number of specimens ». *Scandinavian J Work Environment Health* 1997;23:48-53.
26. Suzuki Y., Yuen S.R., Ashley R. « Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence ». *Int J Hyg Environment Health* 2005; 208:201-210.
27. Teschler H., Konietzko N., Schoenfeld B., Ramin C., Schraps T., Costabel U. « Distribution of asbestos bodies in the human lung as determined by bronchoalveolar lavage ». *American Review Respiratory Disease*, 1993; 147:1211-1215.
28. Teschler H., Friedrichs K.H., Hoheisel B. et al. « Asbestos fibers in bronchoalveolar lavage and lung tissue of former asbestos workers ». *American J Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149: 641-645.
29. Teschler H., Thompson A.B., Dollenkamp R., Konietzko N., Costabel, U. « Relevance of asbestos bodies in sputum ». *European Respiratory Journal* 1996; 9: 680-686.
30. Tossavainen A. « (ED) Final Report. Measurement and testing programme project MATI-CT94-0072 – Reference materials for the analysis of asbestos fibres in lung tissue ». Finnish Institute of Occupational Health, 1996.
31. Wheeler T.M., Johnson E.H., Coughlin D., Greenberg S.D. « The sensitivity of detection of asbestos bodies in sputa and bronchial washings ». *Acta Cytologica* 1988; 32:647-650.
32. WHO. « Asbestos and other natural mineral fibres. Geneva, WHO, International Programme for Chemical Safety (IPCS) », 1986, Environmental Health Criteria 53.

4 Session 4. Modalités et dispositifs du suivi post-professionnel

Modérateurs : Pr Gérard LASFARGUES, Dr Emmanuel RICARD

4.1 Les modalités et les dispositifs du suivi post professionnel à l'étranger

Pr Alain BERGERET

Professeur des Universités-praticien hospitalier, médecine et santé au travail
Université Claude-Bernard Lyon 1, UMR T 9405
et Hospices civils de Lyon

Quelques pays étrangers ont mis en place, de façon temporaire ou durable, ou souhaitent mettre en place des dispositifs de suivi médical de personnes ayant été exposées à l'amiante. La déclaration de Dresde (1) sur la protection des travailleurs contre l'amiante a encouragé officiellement à adopter des systèmes de surveillance post-professionnelle en Europe. Elle recommande en effet de « promouvoir la poursuite d'une surveillance médicale après l'arrêt de l'exposition du travailleur à l'amiante ».

Méthode

La recherche bibliographique effectuée afin de trouver et de décrire les dispositifs étrangers s'est appuyée sur PubMed, Hal (Hyper articles en ligne, centre pour la communication scientifique directe, CNRS), Web of sciences et sur le moteur Google, avec les mots-clés « asbestos, medical surveillance, nom de pays ». La liste de pays pour lesquels une recherche a été faite a été établie en partie avec l'aide de deux documents, la brochure de l'Association internationale de la sécurité sociale, « L'amiante vers une interdiction mondiale » (2) et le texte d'une conférence prononcée à Dresde lors de la Conférence européenne sur l'amiante de 2003 (3). La brochure dénombre les grands pays producteurs d'amiante et ceux qui en ont interdit l'utilisation. La conférence donne un aperçu de la situation dans les différents pays européens vis-à-vis de l'amiante. Les critères de sélection des pays devant faire l'objet d'une recherche ont été :

- l'appartenance au continent européen pour la proximité géographique, culturelle, de développement et de réglementation, avec la France ;
- la production d'amiante ;
- l'importance de l'utilisation de l'amiante.

Les textes retenus sont soit des articles publiés dans des périodiques de la littérature scientifique internationale, soit des documents publiés et/ou mis en ligne sur Internet par des organismes officiels.

Les comptages de morbidité ou mortalité de maladies en relation avec l'amiante au niveau national ou régional, nombreuses et volontiers publiées, n'ont pas été pris en compte.

Résultats

Les résultats sont présentés en termes d'autorité à l'origine du dispositif, d'institution et professionnels en charge de l'exécution du suivi, de dates de début et éventuellement de fin du dispositif, de types de population visés, de mode de recrutement, de mode d'évaluation de l'exposition, de types de professionnels de santé impliqués, de maladies faisant l'objet du dépistage (ainsi éventuellement que des justifications sur celles qui n'en font pas l'objet), de protocoles de dépistage, éventuellement de données sur les résultats obtenus, d'existence ou non d'informations de prévention délivrées aux personnes ayant fait l'objet d'un dépistage et d'un dispositif en vue de l'indemnisation des personnes présentant une maladie dépistée

en relation avec l'amiante. L'ensemble de ces informations n'a pas été retrouvé pour chaque dispositif.

Avant la présentation de ces résultats, il convient de signaler qu'ont également été retrouvés des suivis de populations particulières au niveau d'une institution ou une entreprise, plus proches d'une surveillance médicale professionnelle exercée par un système de médecine du travail que d'une surveillance post-professionnelle généralisée. Leur intérêt est moindre, ce type de surveillance pouvant être considéré pour les actifs comme du ressort de la médecine du travail. L'exemple typique est le programme de surveillance de la marine des États-Unis (4), qui s'adresse au personnel civil et militaire ayant été, ou étant en contact avec l'amiante (*Navy Asbestos Medical Surveillance Program*), mis en place en 1990. Il ne peut totalement être ignoré surtout du fait de son ampleur (environ 80 000 personnes entre 1990 et 1999). Le Département de l'énergie des États-Unis a pour sa part recensé parmi les 35.000 anciens employés du Laboratoire national de Los Alamos (5), ceux qui, ayant été exposés à six nuisances dont l'amiante, pouvaient justifier une surveillance médicale post-professionnelle. L'effectivité et les éventuels résultats de cette surveillance ne sont pas connus.

1. Nombre de dispositifs retrouvés et analysés

Dans leur enquête (25 questionnaires nationaux analysés) pour la conférence de Dresde en 2003, Campbell et coll. (3) avaient relevé que 22 pays européens (membres ou non, candidats ou non à l'Union européenne) avaient institué une surveillance médicale, avant et pendant l'exposition à l'amiante, et que 10 de ces pays (non nommés dans le texte) poursuivaient la surveillance après la fin de l'exposition.

Les expériences retenues à la suite de la présente recherche ne concernent cependant finalement que 7 pays européens – Allemagne, Espagne, Finlande, Italie, Norvège, Pologne et Suisse. La recherche pour d'autres pays d'Europe – Autriche, Belgique, Danemark, Grande-Bretagne, Grèce, Portugal, Russie, Suède – a été infructueuse. La recherche bibliographique a aussi porté, avec les critères donnés ci-dessus, sur des pays non européens – Turquie (aussi du fait de la prévalence forte de mésothéliomes dans certaines régions), Chine, Corée, Japon, Thaïlande, Afrique du Sud, Brésil, Canada, États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande.

2. Autorité à l'origine de la surveillance et institutions exerçant la surveillance

La décision de créer une surveillance post-professionnelle revient à l'État pour les pays pour lesquels une information a été clairement retrouvée (tableau 1). Selon les cas, le ou les organismes en charge de la coordination et/ou de l'exécution du programme sont ou non décentralisés, sans que le choix n'apparaisse strictement en relation avec l'organisation administrative du pays. Ainsi, si l'Allemagne et la Suisse (6, 7) sont des états fédéraux, l'organisation de la surveillance y est cependant confiée à un seul organisme central, contrairement à la situation retrouvée en Espagne et en Italie (8, 9), états non fédéraux mais dont les provinces jouissent d'une grande autonomie et où la surveillance est organisée au niveau régional.

Selon l'organisation sanitaire du pays, la réalisation des consultations médicales est confiée à des unités sanitaires locales (Espagne, Italie), à un service de médecine du travail (Pologne), aux médecins généralistes (Suisse, Italie aussi).

3. Population surveillée et mode de sélection

L'Allemagne dispose d'un organisme national, le ZAs (6), qui a créé un registre des travailleurs exposés, alimenté par les déclarations obligatoires des employeurs, via les organismes d'assurance et de prévention des risques professionnels (10).

L'Italie a adopté des dispositifs régionaux qui ont opté pour des modes de sélection extrêmement variés – campagne d'information en direction du public, appel aux médecins généralistes, registres. Ces registres peuvent être créés par les autorités régionales, à partir des fichiers du SPISLL (*Servizio Prevenzione, Igiene e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro*), d'un

registre de mésothéliomes qui détient un registre d'exposés, de listes du personnel d'entreprises ayant exposé leurs salariés à l'amiante. Il existe un registre national des mésothéliomes italien avec une base de données de 160 entreprises ayant exposé leurs employés (11).

La Finlande (12) a surveillé des travailleurs ayant été particulièrement exposés, sélectionnés à partir des listes du personnel des entreprises concernées. La cible était les personnes de moins de 70 ans, ayant travaillé au moins 10 ans dans la construction et ayant commencé à travailler avant 1980, ou les personnes ayant travaillé 1 an dans les chantiers navals ou dans l'industrie de l'amiante et ayant commencé à travailler avant 1976.

L'Espagne a créé un registre des entreprises à risque amiante (Registro de Empresas con riesgo de Amianto RERA) qui listait 155 entreprises en 2006, mais n'est pas exhaustif. Ce sont les unités sanitaires locales qui assurent la surveillance médicale (8).

Le seuil minimal d'exposition de 0,1 fibre/année (pris comme début de l'augmentation du risque de mésothéliome) pour la majorité des travailleurs occupés antérieurement, actuellement ou ultérieurement, est retenu en Suisse pour inclure une entreprise dans le programme de surveillance du SUVA, les entreprises de fabrication de fibrociment, isolation, flocage, construction de wagons étant identifiées (13). La recherche systématique des personnes qui auraient été exposées dans toutes les autres entreprises suisses dépasse les capacités de l'organisme d'assurance.

4. Maladies concernées et non concernées, motifs de la surveillance

En Allemagne, la surveillance post-professionnelle a pour objectif le dépistage de l'asbestose. Il faut noter que le mésothéliome n'était d'ailleurs pas une maladie professionnelle indemnisable en 1972 (6).

Les descriptions des autres systèmes ne spécifient pas explicitement les maladies objet du dépistage. Les documents retrouvés peuvent faire un état des connaissances et rappeler les difficultés du dépistage des cancers du poumon et du mésothéliome, apportant ainsi une information indirecte sur ce qui est réellement dépisté.

À noter, des attitudes différentes ailleurs : l'*Occupational Safety and Health Service* de Nouvelle-Zélande (14) a estimé, sur les conseils d'un groupe de travail médical, qu'il n'y a pas de preuve d'un intérêt de prévention à la surveillance médicale des travailleurs exposés à l'amiante dans le passé, renvoyant la décision de surveillance au niveau individuel entre le patient et son médecin.

5. Évaluation de l'exposition

La Suisse cite le nombre de fibres/année. La Lombardie a créé des classes d'exposition en fonction de l'intensité et de la fréquence (avec mention du caractère professionnel ou familial de l'exposition). La Norvège (10) introduit la surveillance en fonction de la durée et de l'époque d'exposition (2 ans avant 1980). La plupart des systèmes prévoient de reconstituer l'histoire professionnelle, ce qui doit permettre d'apprécier l'importance de l'exposition.

6. Durée du programme de surveillance médicale et évaluation des résultats

L'Allemagne a commencé largement avant tous les autres pays, en 1972 (15) (tableau 2).

La Norvège a un système de surveillance médicale ancien, datant de 1976, selon l'enquête d'Eurogip (10). Eurogip rapporte que tous les employés norvégiens qui ont travaillé au moins 2 ans au contact de l'amiante avant 1980 passent un examen au moment de leur départ à la retraite puis tous les 2 ou 5 ans en fonction de leur exposition. On trouve aussi plusieurs publications à la suite d'une étude transversale par questionnaire et radiographies pulmonaires, portant sur tous les hommes de la région de Télémark en Norvège (16, 17, 18), sans qu'il s'agisse cependant réellement d'une surveillance post-professionnelle nationale.

Le programme de surveillance finlandais, ayant débuté en 1987, se signale surtout par le fait qu'il a été temporaire, prenant fin en 1992, en lien avec l'interdiction de l'amiante dans ce pays en 1993 (19).

La Suisse a commencé à suivre les travailleurs exposés au début des années 1970. La date de début de la surveillance post-professionnelle n'a pas été retrouvée. Ce programme inclut quelques milliers de personnes.

La Pologne (20) a devancé l'Espagne et l'Italie mais avec un système de surveillance n'ayant inclus que quelques milliers de personnes, les ambitions italiennes semblant plus importantes et l'Espagne ayant inclus un nombre de personnes équivalent à celui de la Pologne en 2 fois moins de temps.

7. Contenu (tableau 4)

Les données de santé, histoire professionnelle, examen clinique, radiographie thoracique de face, exploration fonctionnelle respiratoire sont à peu près systématiquement citées dans les programmes de surveillance. Le protocole est national en Allemagne, en Espagne, en Suisse, en Pologne, et régional en Italie.

Un relevé de données de santé est systématique, soit par interrogatoire en face à face, soit par questionnaire, son contenu n'étant pas toujours décrit. Il comprend anamnèse, recherche de symptômes en Allemagne. L'histoire professionnelle est aussi recueillie en Allemagne et en Italie, avec des données sur le tabagisme dans quelques régions italiennes.

La radiographie thoracique de face est l'examen d'imagerie systématique, sauf dans une région italienne qui ne la pratique qu'en cas de symptômes. L'utilisation des critères du BIT pour l'interprétation est citée dans plusieurs programmes.

L'exploration fonctionnelle est une spirométrie en Allemagne, Pologne, Suisse. Il n'en est pas fait état pour la Norvège. La diffusion de l'oxyde de carbone est citée par plusieurs régions d'Italie (9).

Les tomodensitométries constituent l'exception en Suisse, avec accord préalable du médecin du travail de la SUVA (13).

La tomodensitométrie n'est pas citée en Norvège, est possible à titre diagnostique en Pologne et n'a pas été utilisée en Finlande de 1987 à 1992. Un essai de dépistage par tomodensitométrie a toutefois été réalisé récemment chez d'anciens exposés sélectionnés dans la population de l'ancien programme, parmi ceux dont l'importance de l'exposition les soumet à un risque d'asbestose (21).

En Allemagne, le système n'a pas changé fondamentalement depuis 1972 et n'inclut pas la tomodensitométrie thoracique. Cependant, afin de juger si une évolution du contenu était justifiée, une étude de faisabilité de dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie, selon le protocole ELCAP (22) (*Early lung cancer action project pathology protocol*) a été mise en œuvre sur une cohorte d'environ 5.000 anciens travailleurs sélectionnés du fait de leur haut risque de cancer (exposition, âge, tabagisme) (23). Un article récent (24) fait également état d'une étude de mortalité chez 576 anciens travailleurs exposés, issus d'un groupe plus important d'anciens travailleurs recensés par ZAs, ayant bénéficié d'une tomodensitométrie dans les années 1990 (25).

Des tomodensitométries peuvent être réalisées en Italie, éventuellement selon un protocole (avec des critères non cités ou devant être définis, ou en cas de positivité de la radiographie simple, ou en cas de présence de symptômes) ou à la discrétion du médecin. Une récente étude italienne rapporte les résultats d'une tentative de dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez 1 119 personnes ayant été exposées à l'amiante sélectionnées dans le fichier des anciens travailleurs exposés, établi conformément à la réglementation sur le suivi post-professionnel (26).

8. Rythme des examens

Selon l'intensité de l'exposition, la fréquence des examens varie d'un examen annuel à un examen triennal en Allemagne.

Le rythme des examens est triennal en Pologne.

Le rythme n'est pas décrit dans l'article espagnol, mais le programme prévoit la poursuite de la surveillance après le repérage des personnes incluses.

Les retraités norvégiens sont suivis tous les 2 ou 5 ans en fonction de leur exposition passée.

Depuis le début des années 1960, tous les travailleurs exposés de façon significative à l'amiante et connus de la SUVA helvétique subissent tous les 2 ans un examen médical préventif chez un médecin installé (une modification des rythmes pour les personnes en activité récemment exposées a été décidée). Les examens des travailleurs ayant été exposés par le passé ont lieu tous les 2 ans, jusqu'au 75^e anniversaire et peuvent continuer au-delà si la personne le souhaite. Le cas des Italiens ayant travaillé en Suisse et repartis dans leur pays a fait l'objet d'un accord entre organismes d'assurance.

L'article italien sur les programmes régionaux montre des stratégies différentes, allant de « devant être définie » à un algorithme plus sophistiqué (tableau 3).

9. Conseils de santé

Des conseils peuvent évidemment être prodigués à tout consultant. Toutefois, des conseils plus spécifiques antitabac sont prévus en Espagne et en Italie. Une région italienne évoque le soutien psychologique.

10. Indemnisation

Si l'indemnisation des maladies dues à l'amiante est possible dans tous les pays cités, il faut toutefois noter que certains programmes de surveillance comportent un volet spécifique – en Espagne, un lien avec l'organisme de sécurité sociale, en Italie –, et que les programmes allemand, norvégien et suisse sont gérés par les organismes de sécurité sociale.

Discussion

Des dispositifs de suivi post-professionnel à l'échelle d'un pays n'ont été retrouvés qu'en Europe, dans un petit nombre de pays.

L'incitation européenne dans ce domaine par l'Union est cependant récente (Conférence conjointe UE-OIT de Dresde en 2003). Surtout, les préoccupations et la façon d'aborder la question de l'amiante diffèrent d'un pays à l'autre, amenant à ne pas envisager une surveillance médicale post-professionnelle dans de nombreux pays. Quelques exemples peuvent être cités. Ainsi en 2003, la Thaïlande (27) déclarait n'avoir aucun cas de maladie due à l'amiante, en dehors de 13 cas d'épaississements pleuraux découverts lors d'une enquête portant sur 701 travailleurs examinés en 1987, malgré une importation et une utilisation importantes d'amiante (plus de 120 000 tonnes importées en 2001). Toujours en 2003, le représentant bulgare (28) à la conférence de Dresde expliquait que son pays recensait 980 travailleurs soumis à une exposition professionnelle à l'amiante (incluant ceux employés à des travaux de démolition et de désamiantage dans des bâtiments, d'élimination de systèmes de calorifugeage d'installations industrielles, etc.), ce qui semble peu pour un pays de 7 700 000 habitants ayant consommé annuellement environ 40 000 tonnes d'amiante dans les années 1970 et 1980. La méthode de comptage n'est sans doute pas la même que celle de la Finlande, pays de 5 300 000 habitants, qui estimait en 1998 le nombre de travailleurs ayant été exposés à 200 000, avec toutefois une industrie navale plus importante que celle de la Bulgarie.

La Grande-Bretagne (29), comme d'autres pays, envisage la question sous l'angle de la prévention primaire et du comptage des maladies dues à l'amiante, et peu sous l'angle de la surveillance médicale. Il en est de même du Canada, pays producteur actuel d'amiante, qui se pose aussi les questions de l'avenir de cette industrie et de ses relations avec les pays clients en termes de sécurité « après-vente ».

Ces expériences étrangères présentent des intérêts divers pour la France. Les expériences étrangères latines sont récentes. Des particularités peuvent être retenues dans chacune d'entre elles.

Le programme finlandais a eu une durée de vie brève et s'est arrêté au moment de l'interdiction de l'emploi de l'amiante dans ce pays, pour privilégier des méthodes de prévention primaire. Il ne semble pas que ceci soit l'intention française.

Le programme allemand a montré qu'une centralisation et un bon enregistrement des personnes concernées permet le recensement et la surveillance d'un grand nombre de personnes (242.028 personnes vues, quoique en 33 ans, ce qui donne un nombre annuel d'examens moins impressionnant). Un dispositif national, éventuellement avec des acteurs locaux (régions, services de médecine du travail), apparaît assez cohérent. À l'inverse, l'absence de centralisation semble pénalisant pour la cohérence en Italie, avec des prestations trop diverses pour convenir à un pays aspirant à l'égalité de traitement de ses citoyens.

La maladie faisant l'objet du dépistage est l'asbestose dans le dispositif ancien de l'Allemagne. Les textes étrangers citent évidemment les cancers pour souligner la difficulté ou l'impossibilité d'un dépistage. Les plaques pleurales sont citées plutôt dans les résultats du dépistage que dans les objectifs.

Le recensement des anciens travailleurs peut s'appuyer sur des registres créés pour l'occasion, à partir de données d'assurance, d'entreprises par exemple. Ailleurs sont utilisés des registres de maladies dues à l'amiante incluant des informations sur les entreprises incriminées, des fichiers du personnel d'entreprises sur des campagnes d'information. Ces méthodes dépendent évidemment beaucoup de l'existence, de l'accessibilité, du contenu et de la qualité de ces fichiers.

Peu de systèmes envisagent le dépistage par tomodensitométrie de façon systématique, le dépistage des cancers ne pouvant pas être envisagé par ce moyen. La définition de la stratégie française pourrait en tenir compte.

Les expériences étrangères retrouvées ne citent enfin que rarement les désordres psychologiques éventuels du dépistage (30).

En somme, les conclusions générales de ce panorama sont les suivantes :

- les systèmes de suivi post-professionnel des personnes ayant été exposées à l'amiante sont rares ;
- les modalités de suivi sont variées et dépendent de facteurs scientifiques (faisabilité et intérêt du dépistage de certaines maladies), et de facteurs non scientifiques (ancienneté du dispositif, organisation matérielle et degrés de liberté des acteurs) ;
- le système français de suivi post-professionnel peut sans doute s'enrichir mais il soutient surtout la comparaison avec ce qui existe, ou le plus souvent n'existe pas, à l'étranger.

Références bibliographiques

1. Déclaration de Dresde concernant la protection des travailleurs contre l'amiante <http://hesa.etui-rehs.org/uk/dossiers/files/dresden-declarat-fr.pdf>
2. Association internationale de la sécurité sociale (AISS). L'amiante, vers une interdiction mondiale. 2006, Genève, Suisse, 36 pages <http://www.issa.int/fre/content/download/39334/766596/file/1amianteWeb.pdf>
3. Campbell S, Skilling J, Cairns J. Amiante : aperçu de la situation dans les différents pays. Conférence européenne sur l'amiante, UE, OIT, Dresde, septembre 2003, 14 pages <http://www.hvbg.de/f/asbest/konfrep/konfrep/rebeitr/campbell fr.pdf>
4. Bohnker BK, Betts LS, Sack DM, Craft N. Navy Asbestos Medical Surveillance Program 1995-1999: Demographic characteristics and smoking status. *Military medicine*. 2001, 166, 11: 966-971
5. Breyse PN, Weaver V, Cadorette M, Wiggs L, Curbow B, Stefaniak A, Melius J, Newman L, Smith H, Schwartz B. Development of a medical examination program for former workers at a department of energy national laboratory. *Am J Ind Med*. 2002, 42, 5: 443-454
6. Hagemeyer O, Otten H, Kraus T. Asbestos consumption, asbestos exposure and asbestos-related occupational diseases in Germany. *Int Arch Occup Environ Health* 2006, 79: 613-620
7. Amiante : informations détaillées. SUVA. Novembre 2009, 23 pages.
8. García Gómez M, Pellejero A, Esteban Buedo V et al. La vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos al amianto : ejemplo de colaboración entre el sistema de prevención de riesgos laborales y el sistema nacional de salud. *Rev Esp Salud Pública*. 2006, 80: 27-39.
9. Zona A, Bruno C. Health surveillance for subjects with past exposure to asbestos: from international experience and Italian regional practices to a proposed operational model. *Ann Ist Super Sanità*. 2009, 45(2): 147-161.
10. Eurogip. Les maladies professionnelles liées à l'amiante en Europe. Reconnaissance – chiffres – dispositifs spécifiques. Paris, mars 2006, 47 pages.
11. Marinaccio A, Branchi C, Massari S, Scarselli A. National epidemiologic surveillance systems of asbestos-related disease and the exposed workers register. *Med Lav*. 2006, 97(3): 482-487.
12. Huuskonen MS, Koskinen K, Tossavainen A, Karjalainen A, Rinne JP, Rantanen J. Finnish Institute of Occupational Health Asbestos Program 1987-1992. *Am J Ind Med*. 1995, 28: 123-142.
13. Rügger M. Exposition à l'amiante et prévention en médecine du travail. SUVA informations médicales, Lucerne, 2004, 75, 19-25
14. Occupational Safety and Health Service of the Department of Labour. Asbestos exposure and disease: notes for medical practitioners. OSH Informations, Wellington, Nouvelle-Zélande, 1995
15. Bulla E. Allemagne. La prévention primaire et secondaire des risques liés à l'amiante en Allemagne – des premières règles des BG aux 30 années d'existence du ZAs <http://www.hvbg.de/f/asbest/konfrep/konfrep/rebeitr/bulla fr.pdf>
16. Merler E., Buiatti E, Vainio H. Surveillance and intervention studies on respiratory cancers in asbestos-exposed workers. *Scand J Work Environ Health*. 1997, 23: 83-92
17. Hilt B, Langard S, Lund-Larsen PG, Lienm JT. Previous asbestos exposure and smoking habits in the county of Telemark, Norway: a cross-sectional population study. *Scand J Work Environ Health*, 1986, 12: 561-566
18. Waage HP, Langard S, Andersen A. The incidence of asbestos-related cancer in a population cross-section: eight year of follow-up. *J Occup Med Toxicol*. 1993, 1: 15-29
19. Koskinen K, Zittings A, Tossavainen A et al. Radiographic abnormalities among Finnish Construction, shipyard and asbestos industry workers. *Scand J Work Environ Health*. 1998, 24, 2: 109-117
20. Szubert Z, Stankiewicz-Choroszuca B, Wronska-Sobolewska H et al. Prophylactic examinations of workers formerly employed in asbestos processing plants: outcome of the Amiantus project in 2000-2004. *Med Pr*. 2006, 57(2): 101-8.
21. Vierikko T, Järvenpää R, Toivio P, Uitti J, Oksa P, Lindholm T, Vehmas T. Clinical and HRCT screening of heavily asbestos-exposed workers. *Arch Occup Environ Health*. 2010, 83: 47-54.

22. Madeline Vazquez M, Flieder D, Travis W et al. Early Lung Cancer Action Project Pathology Procol

http://www.ielcap.org/professionals/docs/pathology_protocol.pdf

23. Das M, Mühlenbruch G, Mahnken AH, Hering KG et al. Asbestos Surveillance Program Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT. Eur Radiol. 2007, 17: 1193-1199

24. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gross IM, Weber DG, Gube M, Müller-Lux A, Heinze E, Wiethage T, Neumann V, Tannapfel A, Raithel HJ, Brüning T, Kraus T. Cancer mortality in a surveillance cohort of German males formerly exposed to asbestos. Int J Hyg Environ Health. 2009 Sep 25. (Epub ahead of print)

25. Kraus T, Raithel HJ. Frühdiagnostik asbeststaubverursachter Erkrankungen. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 1998, Sankt Augustin, Germany, 1-145.

26. Mastrangelo G., Ballarin M-N., Bellini E. et al. Feability of a screening programme for lung cancer in former asbestos workers. Occup. Med., 2008, 58, 175-180

27. Siriruttanapruk S, Taptagaporn S. L'amiante en Thaïlande
http://www.hvbg.de/f/asbest/konfrep/konfrep/repbeitr/siriruttanapruk_fr.pdf

28. Simeonov H. Le problème de l'amiante en Bulgarie
http://www.hvbg.de/f/asbest/konfrep/konfrep/repbeitr/simeonov_fr.pdf

29. Jago T. L'amiante au Royaume-Uni : état des lieux
http://www.hvbg.de/f/asbest/konfrep/konfrep/repbeitr/jago_fr.pdf

30. Vierikko T, Kivistö S, Järvenpää R and al. Psychological impact of computed tomography screening for lung cancer and occupational pulmonary disease among asbestos-exposed workers. Eur J Cancer Prev. 2009, 18, 3: 203-206

Pays	Initiative	Organisation, coordination
Allemagne	Berufsgenossenschaften ^a	ZAs ^d
Espagne	gouvernement ^b	autorités provinciales, unités sanitaires locales compétentes en santé au travail
Finlande	gouvernement	Työterveyslaitos ^e
Italie	loi	autorités provinciales
Norvège	?	Rikstrygdeverket ^f
Pologne	loi	Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera ^g
Suisse	SUVA ^c	SUVA
États-Unis	US Navy	US Navy
	US Department of Energy	?

- ^a organismes allemands d'assurance et de prévention des risques professionnels
- ^b avec les autorités provinciales
- ^c Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, organisme suisse d'assurance contre les accidents (professionnels ou non) et les maladies professionnelles
- ^d Zentrale Erfassungsstelle asbeststaubgefährdeter Arbeitnehmer, agence centrale d'enregistrement des travailleurs exposés aux poussières d'amiante
- ^e *Finnish Institute of Occupational Health*, Institut finlandais de santé au travail
- ^f organisme norvégien d'assurance sociale
- ^g Institut Nofer de médecine au travail, Lodz

Pays	Début	Nombre de personnes incluses	Nombre d'examens réalisés	Nombre de maladies dépistées
Allemagne	1972	497.133 ^b	242.028 ^b	?
Espagne	2003	5.778 ^c	467	?
Finlande	1987 ^a	18.943	?	4.133
Italie	2006	?	?	?
Norvège	1976	?	?	?
Pologne	1997	5.466	8.763	821 ^e
Suisse	?	3.900 ^d	1.700	?

- a fin en 1992
- b jusqu'à décembre 2004
- c jusqu'en 2005 ?
- d jusqu'en 2005
- e plus 1.662 images pleurales et 2.088 opacités pulmonaires

Frioul-Vénétie Julienne	Si les résultats du 1 ^{er} examen sont négatifs	Et si l'exposition est inférieure à 10 ans = pas de suivi
	si les résultats du 1 ^{er} examen sont négatifs ou s'il y a des plaques pleurales	et si l'exposition a duré plus de 10 ans = 2 ^e consultation après 5 ans
	si asbestose à moins de 75 ans	2 ^e consultation après 3-4 ans
	si asbestose à plus de 75 ans	pas de suivi
Lombardie	si les examens de la 1 ^{re} consultation sont négatifs	2 ^e consultation après 5 ans (ou après 3 ans pour les fumeurs à plus d'un paquet/jour)
	si les examens de la 1 ^{re} consultation sont positifs	fréquence à définir

Tableau 4 : Synthèse du contenu des programmes de suivi post-professionnel						
	Entretien ou questionnaire médical	Histoire professionnelle	Examen clinique	Explorations fonctionnelles	Radiographie pulmonaire	Tomodensitométrie
Allemagne	oui	oui	oui ⁱ	spirométrie	oui	non ^a
Espagne	oui	oui	oui	oui	oui	si nécessaire
Finlande	oui	oui	oui	non	oui	non ^b
Italie	oui (tabac)	oui	oui	oui	oui	oui ^d
Frioul-Vénétie Julienne				courbe DV ^k et DLCO		
Émilie-Romagne				courbe DV et DLCO		
Campanie				courbe DV et DLCO		
Vénétie				spirométrie		
Toscane				non ^c		
Lombardie	oui	oui ^e				
Norvège	DM ^j	DM	oui	DM	oui	non
Pologne	oui	DM	oui	spirométrie et autres si nécessaire	oui	Oui pour le diagnostic
Suisse	oui	DM	oui	spirométrie	oui	exceptionnel

DM = donnée manquante

^a études de dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie

^b études après 1992 avec utilisation de la tomodensitométrie

^c sauf en cas de symptômes cliniques

^d selon des critères définis

^e si la radiographie pulmonaire est positive ou douteuse

^f selon des critères à définir

^g en cas de symptômes cliniques

^h si nécessaire

ⁱ à la discrétion du médecin

^j le rythme des consultations étant déterminé par l'importance de l'exposition, celle-ci a cependant été évaluée préalablement.

^k courbe débit volume

4.2 Quels outils doivent être utilisés pour le suivi post-professionnel ? Quel est le rythme de ce suivi ?

Pr Marc LETOURNEUX

Bénédicte Clin-Godard, Marie-France Marquignon, Philippe Gauberti
Service de Santé au travail et Pathologie professionnelle, CHU de Caen,
ERI3 « Cancers et populations », UFR de Médecine de Caen

Comme cela vient d'être montré, les choix opérés en matière de suivi post-professionnel dans les pays voisins de la France sont hétérogènes, et les pratiques en ce domaine y sont le plus souvent différentes des nôtres.

Ceci doit nous interroger au moment de réfléchir au suivi médical que nous voulons offrir aux personnes qui ont été autrefois professionnellement exposées à l'amiante : il est probable en effet que ces discordances ne résultent pas prioritairement de conditions professionnelles d'exposition foncièrement différentes selon les pays ni de disparités d'accès aux ressources technologiques et médicales nécessaires pour un tel suivi, ni enfin d'analyses divergentes des données scientifiques publiées sur les conséquences sanitaires des expositions à l'amiante.

De même, l'absence de démonstration d'un impact médical significatif pour le suivi post-professionnel est une réalité qui s'impose pour l'instant à notre pays comme à tous les autres.

Il est vraisemblable par conséquent que la perception collective des enjeux en matière de préjudice individuel, de reconnaissance, et d'indemnisation, propre à chaque pays, soit un facteur déterminant qu'il conviendrait d'examiner dans des perspectives sociologiques, éthiques, et même philosophiques, qui dépassent clairement les ambitions et les compétences de cette contribution.

Celle-ci va donc tenir compte avant tout des dispositions indemnitaires particulières qui prévalent dans notre pays, pour définir les modalités de surveillance médicale qu'il convient de proposer aux personnes qui ont été professionnellement exposées.

1. Un préalable à l'indication d'un suivi médical : quantifier l'exposition à l'amiante

Avant d'engager une personne professionnellement inactive ou retraitée vers une surveillance médicale post-professionnelle, il convient de vérifier en premier lieu si, en matière d'affections liées à l'amiante, les conditions de son exposition professionnelle passée sont effectivement susceptibles de donner lieu à un surcroît de risque significatif par rapport à celui d'un retraité ou inactif non professionnellement exposé.

Il importe donc de pouvoir disposer d'une évaluation aussi précise que possible des expositions subies, pour pouvoir se référer aux données disponibles en matière de relations dose-effet, et pour se faire une idée de la probabilité de survenue d'une affection professionnelle éventuelle.

L'implication de plus en plus systématique des équipes de Santé au travail dans une démarche prospective de traçabilité des expositions professionnelles devrait faciliter cette évaluation pour les retraités de demain.

Pour les personnes encore en activité professionnelle, certains médecins du travail ont déjà pris l'initiative d'une consultation médicale spécifique à l'âge de 50 ans, ayant pour but de récapituler toutes les expositions professionnelles passées à l'amiante (ainsi qu'aux autres nuisances à effet différé sur la santé), de façon à pouvoir, le cas échéant, préconiser le bilan médical susceptible de donner notamment accès à une allocation de cessation anticipée d'activité en cas d'identification d'une pathologie des tableaux 30 ou 30bis. Cette consultation, qui devrait devenir systématique, est l'occasion de préparer les conditions d'une éventuelle surveillance post-professionnelle future, en fournissant au salarié toutes les informations nécessaires.

Pour les retraités d'aujourd'hui qui n'ont pu bénéficier de ces dispositions perprofessionnelles, diverses initiatives d'information systématique sur les circonstances professionnelles d'exposition à l'amiante et leurs conséquences peuvent être prises, en s'inspirant des dispositifs expérimentaux déjà évoqués dans les interventions précédentes. Ce point sera l'objet d'une contribution suivante.

Concernant l'évaluation rétrospective des expositions professionnelles, le mieux est de pouvoir procéder à un entretien direct pour effectuer l'analyse de l'ensemble du cursus professionnel de chaque retraité ou inactif, comme cela se fait au sein des centres de consultation de pathologie professionnelle (1) (2) ; il peut sinon être fait appel à un autoquestionnaire tel que ceux qui ont été mis au point pour les protocoles expérimentaux (3) (4), l'exploitation de ce questionnaire étant confiée à un intervenant spécialement formé.

Pour pouvoir se référer aux relations dose-effet actuellement disponibles, plusieurs méthodes pourront être appliquées isolément ou de façon combinée :

- il pourra s'agir d'une expertise individuelle des emplois par un hygiéniste industriel, aidé si besoin d'une équipe spécialisée, et conduisant à une estimation quantitative du niveau cumulé d'exposition ;
- ou encore d'un codage standardisé de chaque emploi, constituant l'étape initiale d'une exploitation automatique de la carrière professionnelle de chaque retraité au moyen d'une matrice emploi-exposition telle que la matrice *Év@lutil* (5), permettant une estimation de l'exposition cumulée de l'intéressé en fibres/ml x années, à confirmer par une analyse individuelle des conditions d'exposition ;
- ou enfin du recours à un algorithme d'aide à la décision basé sur une grille simplifiée d'analyse, comme cela a été proposé aux médecins du travail au décours de la conférence de consensus de 1999 (6) ou aux contrôleurs des CPAM lors de l'expérimentation interrégionale.

Tout cela doit permettre de déterminer le niveau d'exposition de chaque retraité ou inactif, et de le situer vis-à-vis du niveau d'exposition légitimant la mise en œuvre d'un suivi post-professionnel.

Les données nouvelles en matière de relations dose-effet, rapportées dans une précédente intervention, incitent à réexaminer la détermination de ce « seuil d'action », ainsi que les conditions adoptées lors de l'expérimentation interrégionale pour le classement des personnes dans les groupes d'exposition intermédiaire ou forte.

2. L'absence d'outil validé pour un dépistage utile des cancers thoraciques favorisés par l'amiante

Le principal impact médical espéré d'un suivi post-professionnel est celui d'une amélioration du pronostic sévère des cancers liés à l'amiante, grâce à un dépistage performant.

Sur ce plan, on ne peut attendre de l'examen clinique et/ou de l'exploration fonctionnelle respiratoire une efficacité probante, même s'il reste utile de rappeler au patient les principaux symptômes qui justifient une consultation auprès du médecin traitant.

Le recours à la radiographie pulmonaire systématique dans le but de dépister le cancer broncho-pulmonaire a fait l'objet de plusieurs études conduites chez des fumeurs volontaires au cours des années 1970 (7) (8) (9), dont les conclusions étaient défavorables à un tel dépistage. En réalité, leur réexamen avec un recul plus important tend à indiquer qu'elles n'étaient pas en état de conclure et que l'incertitude demeure (10) (11).

Ce sont surtout les perspectives ouvertes par l'apparition du scanner thoracique hélicoïdal faiblement irradiant qui ont suscité de nouveaux espoirs (12) (13).

On sait que cet outil est beaucoup plus sensible que la radiographie pour un diagnostic effectivement précoce de CBP périphériques non symptomatiques, au prix toutefois d'une moindre spécificité (14).

Malheureusement, on n'a pas encore pu démontrer que la radiographie pulmonaire, ou même le scanner thoracique hélicoïdal sont en mesure de réduire la mortalité spécifique par CBP, seul critère vraiment convaincant de leur utilité.

Si les études randomisées actuellement en cours avec l'une ou l'autre de ces deux techniques (15) (16) (17) apportaient une conclusion favorable, il serait crucial de pouvoir définir, en fonction des niveaux d'exposition professionnelle à l'amiante et à d'éventuels

facteurs de risque associés, les groupes de retraités à haut risque de CBP susceptibles de bénéficier d'un tel dépistage. Il a été rappelé précédemment que celui-ci devrait alors être proposé avec une périodicité rapprochée, a priori annuelle.

Quant à l'IRM et au Pet-Scan, ils ne paraissent pas adaptés à une problématique de dépistage.

Enfin, même si des progrès sont espérés dans ce domaine, ni les techniques nouvelles d'examen cytologique de l'expectoration, ni les marqueurs biologiques sériques actuellement disponibles n'ont fait la preuve de leur efficacité en matière de dépistage du CBP ou du mésothéliome malin.

3. Le scanner thoracique : outil de choix pour le diagnostic précoce des affections non malignes

Avec les affections non malignes liées à l'amiante, l'objectif du dépistage n'est pas médical mais indemnitare, visant à permettre à toute personne exposée professionnellement de savoir aussi précocement que possible si elle présente des signes objectifs d'une atteinte pleurale ou pulmonaire, et donc si elle peut légitimement demander les prestations indemnitaires qui leur sont attachées.

Incontestablement, l'outil de choix est ici l'examen tomodensitométrique du thorax : il a été rappelé au cours des interventions précédentes la faible sensibilité et la spécificité de la radiographie pulmonaire, et les limites des autres techniques d'imagerie, à la fois moins performantes et moins faciles d'accès que l'examen tomodensitométrique.

Comme ceci a également été indiqué, l'examen clinique et l'exploration fonctionnelle respiratoire sont, ici encore, insuffisamment sensibles et spécifiques pour pouvoir constituer un outil de dépistage de la majorité des fibroses pleurales ou pulmonaires professionnelles indemnisées aujourd'hui, qui sont le plus souvent limitées et peu, voire non invalidantes.

Moyennant une stratégie de surveillance tomodensitométrique économe en rayonnements, le détriment sanitaire éventuel lié à l'irradiation délivrée par le scanner thoracique devrait pouvoir rester dans des limites acceptables. L'étude effectuée par l'équipe de l'IRSN a montré que, dans les conditions de l'expérimentation interrégionale de SPPA, la dose efficace moyenne évaluée à partir de 187 examens scannographiques choisis au hasard dans toutes les régions participantes se situait à 3,9 mSv, soit à un niveau équivalent à 1,6 fois l'exposition radioactive naturelle annuelle en France (18).

Cependant, pour que le scanner puisse être utilisé dans des conditions de fiabilité et d'équité convenables, quelques précautions s'imposent : une standardisation des conditions de réalisation et d'interprétation de l'examen, une définition claire des images susceptibles d'être retenues comme pathologiques, une procédure de validation diagnostique systématique, une définition consensuelle de la conduite à tenir lors de la constatation de nodule(s) pulmonaire(s).

La standardisation des conditions de réalisation de l'examen tomodensitométrique se justifie non seulement du fait des particularités sémiologiques de la fibrose pleuro-pulmonaire liée à l'amiante, qui imposent un examen en haute résolution et en double fenêtrage sans injection de produit de contraste, mais aussi du fait de la nécessaire optimisation des doses de rayonnement délivrées par les examens tomodensitométriques conformément aux exigences de la directive EURATOM 97/43. Dans cette perspective, chaque médecin prescripteur devra porter attention au nombre d'examens déjà réalisés pour un même patient, de façon à éviter les répétitions inutiles. Des recommandations techniques ont été formulées par un groupe de travail associant des membres de la Société de pneumologie de langue française, de la Société d'imagerie thoracique, et de la Société française de médecine du travail, constitué à la suite de la conférence de consensus de 1999 (19) ; elles devront être adaptées en fonction de l'évolution technologique rapide des scanners. L'habilitation de cabinets de radiologie ayant confirmé un accord de bonne pratique doit être organisée et régulièrement validée : en effet, 18,7% des examens tomodensitométriques thoraciques examinés par l'IRSN dans le cadre du dispositif expérimental interrégional de SPPA ne respectaient pas

strictement le protocole préconisé, pourtant accepté par écrit par les cabinets de radiologie participants.

Une définition claire des images susceptibles d'être retenues comme pathologiques est, avec les recommandations techniques évoquées ci-dessus, l'objectif de l'atlas élaboré par le groupe de travail consécutif à la conférence de consensus de 1999, qui a été publié simultanément dans les revues nationales de radiologie, pneumologie, et santé au travail (19) (20) (21) : il s'agit d'offrir aux praticiens un document de référence facilitant la distinction entre les anomalies évocatrices de fibrose pulmonaire ou pleurale liée à l'amiante, et les images non significatives ou trompeuses.

La standardisation de l'interprétation vise à améliorer la reproductibilité et la fiabilité des avis diagnostiques émis, en favorisant de la part du praticien une recherche systématique de toutes les images élémentaires susceptibles de témoigner d'une fibrose pleurale ou pulmonaire, et en donnant lieu à un compte-rendu normalisé dépourvu d'ambiguïté. La grille d'analyse élaborée dans le cadre de l'expérimentation interrégionale de SPPA pour la relecture standardisée des scanners centralisés dans les régions, grille utilisée à large échelle (près de 15 000 relectures), pourrait constituer un outil de référence intéressant.

Une procédure de validation diagnostique systématique mérite d'autre part d'être envisagée, compte tenu de la médiocre concordance des avis diagnostiques formulés par les lecteurs confrontés aux formes de fibrose pulmonaire ou pleurale peu évoluées, qui constituent l'essentiel des pathologies observées aujourd'hui. Cet état de fait avait déjà été rapporté dans des groupes peu exposés (22) (23). Comme on l'a vu, il s'est trouvé amplement confirmé par l'expérimentation interrégionale de SPPA, et constitue un préjudice sérieux pour le retraité ou l'inactif confronté à des avis diagnostiques contradictoires, source d'une perte de confiance vis-à-vis des professionnels de santé. Au regard également des conséquences psychologiques et indemnitaires du diagnostic d'une pathologie professionnelle même discrète, il ne paraît pas excessif de recommander un protocole diagnostique basé sur une double lecture standardisée (triple lecture en cas de discordance) par des praticiens formés et habilités, selon un principe comparable, par exemple, à celui qui prévaut en matière de dépistage mammographique du cancer du sein.

Enfin, il importe de définir et de diffuser à tous les praticiens concernés par le suivi post-professionnel amiante une conduite à tenir consensuelle vis-à-vis des nodules pulmonaires indéterminés découverts, parmi d'autres « incidentalomes », par le scanner. Cela s'impose non seulement du fait de leur grande fréquence (nodules présents dans 71,9% des cas, avec un diamètre supérieur ou égal à 5mm dans 17,6% des cas, chez d'anciens travailleurs de l'amiante (24)), mais aussi du fait de la nécessité de limiter au maximum les éventuelles décisions d'investigation inopportunes ou dangereuses, ou tout simplement l'anxiété suscitée chez le retraité par des propositions de prise en charge éventuellement divergentes.

4. Déterminer le rythme pour le suivi

Comme cela a été rappelé, les affections non malignes imputables aux expositions professionnelles à l'amiante sont devenues progressivement moins sévères et moins évolutives (25) (26), et les affections susceptibles de survenir avec un court délai de latence (pleurésies bénignes, épaissements pleuraux diffus, et asbestoses sévères) liées à des niveaux d'exposition très élevés, sont devenues très rares.

La publication toute récente de Vierikko confirme que les asbestoses TDM observées actuellement sont de faible degré, même dans un groupe de travailleurs fortement exposés à l'amiante (27).

Compte tenu de l'évolution des situations d'exposition professionnelle en France au cours des dernières décennies, il est peu probable qu'une fibrose pleurale ou pulmonaire puisse actuellement se déclarer moins de 20 ans après le début de l'exposition.

Tout cela doit être pris en compte pour déterminer d'une part le moment opportun pour débiter le suivi, *a priori* peu indiqué moins de 20 ans après le début de l'exposition, et d'autre part la périodicité optimale des examens tomodensitométriques.

Sur ce dernier point, il n'y a pour l'instant pas d'argument scientifique permettant de remettre fondamentalement en cause les choix formulés lors de la conférence de consensus de 1999 : intervalles de 6 à 10 ans entre les scanners.

Cependant, le suivi de la cohorte constituée lors de l'expérimentation interrégionale française se poursuit encore actuellement, et il est prévu de proposer un nouveau scanner thoracique aux personnes dont le scanner thoracique initial a pu être conservé. La comparaison des images tomodensitométriques, enregistrées ainsi à 6 ans d'intervalle, pourra être riche d'enseignements à ce sujet.

Concernant le recours à la radiographie pulmonaire périodique systématique dans l'intervalle des scanners, il n'y a actuellement pas de preuve de son utilité chez des retraités ou inactifs asymptomatiques.

Bien entendu, comme cela a été dit, les intéressés doivent être informés de l'intérêt de signaler à leur médecin traitant tout symptôme apparu dans l'intervalle des scanners et susceptible de donner lieu à la prescription médicale d'un examen complémentaire sans attendre l'échéance systématique.

Enfin aucun argument scientifique ne permet actuellement de légitimer, chez les personnes porteuses de plaques pleurales isolées, une surveillance médicale différente du suivi standard proposé pour les personnes indemnes de tout signe pathologique (28).

5. Tenir compte du caractère anxiogène des bilans et de l'attente individuelle de chaque retraité exposé

Le désir de pouvoir accéder à un diagnostic précis des conséquences médicales d'une exposition passée à l'amiante est une revendication parfaitement légitime, souvent clairement exprimée, qu'il importe de satisfaire dans des conditions de fiabilité optimales.

Ceci suffit à justifier les propositions évoquées plus haut, et il est important de rappeler que le suivi médical post-professionnel est souvent déjà perçu à lui seul comme une prise en considération du préjudice constitué par l'exposition ancienne à l'amiante. Ouvrant d'autre part la possibilité de l'indemnisation d'une éventuelle affection professionnelle dépistée, il peut alors consacrer la reconnaissance effective du détriment sanitaire d'origine professionnelle.

L'absence d'anomalie évocatrice d'une affection maligne aura l'avantage de rassurer le patient, mais il ne faut pas méconnaître le risque pour ce dernier de conférer à ce bilan négatif une valeur pronostique favorable qu'il ne peut avoir, le risque cancérigène étant surtout susceptible de s'exprimer dans l'intervalle des bilans effectués. Ceci doit être expliqué aux intéressés avant même l'entrée dans la démarche de surveillance médicale.

À l'inverse, la réalisation de bilans médicaux est susceptible de susciter une inquiétude qu'il importe d'évaluer.

Un faible impact psychologique a été rapporté dans deux études menées chez des travailleurs exposés à l'amiante : une étude américaine ancienne, concernant un effectif limité (29), et une étude finlandaise toute récente portant quant à elle sur le dépistage tomodensitométrique du CBP. Il faut noter que cette dernière étude concernait des travailleurs déjà familiarisés avec le suivi médical et demandeurs d'un nouveau bilan, soit à titre systématique, soit du fait d'une fibrose pleurale ou pulmonaire déjà reconnue : chez ces patients, l'étude ne retrouve pas de différence significative en terme de qualité de vie 1 an après la réalisation du scanner selon qu'il s'était avéré négatif ou faussement positif (30).

D'autres études consacrées au dépistage du CBP en collectivités non professionnelles aboutissent à des conclusions moins optimistes (31) (32).

L'étude effectuée en Normandie dans le cadre du dispositif interrégional de SPPA, et portant quant à elle sur un effectif important, révèle que la simple conscience d'avoir été exposé professionnellement à l'amiante est génératrice d'une anxiété non négligeable que la

réalisation du bilan médical ne fait que renforcer : le score d'anxiété des personnes qui ont participé à ce programme s'avère déjà élevé dès leur inclusion dans le dispositif, et ce d'autant plus que leur exposition perçue est forte (33) ; ce score s'accroît significativement lors de la réalisation et du compte-rendu du scanner thoracique, non seulement en cas de résultat positif, quelle que soit l'anomalie dépistée, mais aussi lorsque l'examen s'est avéré normal, l'annonce de la présence de plaques pleurales étant responsable d'un accroissement particulièrement élevé du score d'anxiété (34).

Ces données sont en accord avec l'expérience quotidienne de notre centre de consultation de pathologie professionnelle où, malgré toute l'information apportée dès avant la réalisation de l'examen comme à son décours par le praticien, l'évocation d'un diagnostic de plaques pleurales isolées est souvent interprétée par le patient comme un tournant pronostique, et avive une angoisse cliniquement perceptible, encore accentuée par les démarches qui s'ensuivent pour la reconnaissance et l'indemnisation.

Tout ceci souligne l'importance de pouvoir offrir un accompagnement personnalisé non seulement médico-administratif, mais également (chaque fois que nécessaire) psychologique, à toutes les personnes incluses dans un programme de surveillance médicale post-professionnelle.

Une autre question est soulevée par le faible taux de participation effective au dispositif de suivi post-professionnel instauré dans notre pays.

Certes, le manque d'information des intéressés comme des professionnels de santé, et les conditions compliquées de prise en charge, suffisent à expliquer la faible sollicitation du fonds d'action sanitaire et sociale par les assurés du régime général de la Sécurité sociale.

Il convient cependant de remarquer que l'effort développé dans le cadre du dispositif expérimental interrégional pour amoindrir ces inconvénients n'a amélioré que très partiellement l'adhésion à cette prestation (18) : seulement 5,5 % des personnes informées par courrier en Aquitaine sont allées chercher à leur CPAM un questionnaire professionnel d'évaluation de leur exposition, et 27,1 % des retraités de Rhône-Alpes, qui avaient directement reçu ce questionnaire à domicile (sans relance), ont fait l'effort de le remplir et de le retourner (sujets dits « répondeurs »). Parmi tous les sujets répondeurs, le taux de participants, c'est-à-dire de sujets ayant réalisé au moins un examen du bilan de SPP proposé, s'élève à 62 %, 59 %, et 39 %, respectivement pour les régions Aquitaine, Normandie, et Rhône-Alpes.

Dans les études SPIRALE et ESPrI, par ailleurs, ce sont des taux de retour de 24 % et 31,3 % qui ont été respectivement rapportés pour les questionnaires avant relance, tandis que des taux meilleurs ont été observés après relance dans les études SPIRALE, ESPACES et ESPrI (respectivement 50 %, 60 % et 67,1 %) (3) (35).

Aussi diverses que puissent en être les raisons, cet état de fait souligne que les attentes des retraités ou inactifs sont loin d'être univoques. L'expérience de notre consultation de pathologie professionnelle confirme qu'elles s'inscrivent en réalité dans un large éventail qui peut aller de la demande insistante de bilans médicaux détaillés et rapprochés, jusqu'au désir d'éviter toute allusion aux situations passées d'exposition et aux traces qu'elles pourraient avoir laissées.

Une fois l'information délivrée, il importe bien entendu de respecter à tout moment la décision individuelle d'adhérer ou non au dispositif de SPP. La formulation de l'article D 461-25 du code de la Sécurité sociale est, à cet égard, adaptée : « ...toute personne qui a été exposée ... peut demander à bénéficier ... ».

6. Conclusions préliminaires

À la lumière des données ci-dessus, et compte tenu des conditions d'indemnisation prévalant en France pour les affections liées à l'amiante, les principales conditions d'un dispositif de suivi post-professionnel pourraient donc se résumer comme suit :

- en premier lieu, trouver les conditions permettant d'offrir à tout retraité ou inactif une information exacte et claire sur les principales circonstances de son exposition éventuelle à l'amiante, et sur les conséquences sanitaires susceptibles d'en découler, sur l'intérêt, les limites et les modalités d'un éventuel suivi médical, sur les perspectives d'indemnisation,

comme cela devrait également être fait pour tout risque professionnel dont l'effet sur la santé n'aurait pas été pris en compte avant la fin de l'activité professionnelle (importance d'une meilleure formation de tous les professionnels de santé qui peuvent être impliqués) ;

- pour toute personne pensant avoir été exposée et qui manifeste le désir d'un suivi médical : faciliter au maximum l'accès à des conseillers en hygiène industrielle capables de confirmer s'il y a eu un niveau d'exposition significatif, susceptible de justifier un examen TDM, et dans ce cas de fournir une estimation semi-quantitative afin de guider l'indication ultérieure éventuelle d'un dépistage du CBP ; dans le cas contraire, il faudra qu'une information claire et rassurante, justifiant l'absence de suivi médical, puisse être délivrée ;
- en cas d'exposition professionnelle significative confirmée, dont le début remonte à plus de 20 ans : organiser un accès simple à un bilan médical comportant :
 - un examen clinique,
 - un scanner thoracique hélicoïdal sans injection de produit de contraste, réalisé selon des critères techniques normalisés puis soumis à une double (ou triple) lecture standardisée indépendante, par des lecteurs spécialisés et habilités se référant à des critères consensuels de pathologie avérée,
 - une restitution commentée des résultats, et un accompagnement psychologique si besoin, ce dernier étant assorti d'un accompagnement administratif en cas d'affection professionnelle confirmée,
 - Une synthèse écrite remise au patient pour tous les professionnels de santé concernés, résumant l'ensemble du dossier et précisant l'indication éventuelle de bilans ultérieurs systématiques.

7. Ré-examiner de façon plus globale les prestations offertes aux inactifs et retraités anciennement exposés à l'amiante ?

À la faveur du dispositif expérimental interrégional de SPPA, 5 825 scanners thoraciques ont été conservés et ont pu faire secondairement l'objet d'une double lecture standardisée.

Selon le compte-rendu radiologique initial, la présence de nodules pulmonaires a été observée chez 932 personnes, avec la perspective de devoir leur proposer un suivi TDM à 12 et 24 mois pour en confirmer l'habituelle bénignité (3, 6).

Cet effet indésirable du recours au scanner thoracique explique probablement, au moins en partie, l'absence de consensus en faveur d'un suivi post-professionnel TDM dans l'étude récemment menée par la méthode Delphi auprès de 71 experts internationaux, alors que ces experts avaient pourtant parallèlement abouti dans cette même étude à une confirmation quasi-unanime de la supériorité du scanner par rapport à la radiographie pulmonaire pour la détection des affections pleurales et pulmonaires liées à l'amiante (36).

La double lecture standardisée a, quant à elle, identifié un certain nombre d'affections bénignes dont les effectifs varient selon que l'on s'intéresse aux constatations confirmées par les deux lecteurs, ou isolément par un seul d'entre eux :

- 17 ou 111 images compatibles avec une asbestose, de degré généralement limité. Ces cas sont *a priori* à risque plus élevé de CBP et pourraient être demain candidats potentiels à un dépistage de cette affection ;
- 70 ou 291 épaissements de la plèvre viscérale, qui constituent un indicateur moins spécifique d'une exposition professionnelle, mais dans ce cas probablement forte ;
- et surtout la présence de plaques pleurales, généralement discrètes, chez 932 ou 1 491 sujets.

S'il se confirme que cette affection, généralement asymptomatique et faiblement évolutive, n'est pas associée à un risque accru de cancer, à exposition comparable à l'amiante, la contrepartie psychologique de la reconnaissance de ces cas, puis des conditions de leur indemnisation, ne risque-t-elle pas d'être finalement bien souvent préjudiciable ?

D'autre part, si l'on admet que le préjudice principal résultant des expositions professionnelles à l'amiante est l'existence d'un risque accru de cancer, comment ne pas entendre l'amertume des retraités ou inactifs dont l'exposition professionnelle à l'amiante a pu être majeure et prolongée mais ne remplit pas les conditions prévues par arrêté pour ouvrir droit à la cessation anticipée d'activité, et qui se retrouvent donc sans aucune indemnisation lorsque leur scanner est muet en matière de fibrose pleurale ou pulmonaire ?

Si l'objectif du suivi post-professionnel est de maintenir une qualité de vie aussi bonne que possible pour les personnes qui ont été victimes d'une exposition professionnelle à l'amiante, et de chercher le moyen de répondre aux inquiétudes exprimées sans alourdir encore le préjudice subi, n'y a-t-il pas là matière à un débat plus global sur les prestations que la société souhaite pouvoir leur offrir ?

La tenue d'une audition publique telle que celle d'aujourd'hui n'est-elle pas une occasion privilégiée pour tenter de conduire ce débat ?

Références bibliographiques

1. Ahrens (W.), Jockel (K. H.), Brochard (P.), Bolm-Audorff (U.), Grossgarten (K.), Iwatsubo (Y.), Orłowski (E.), Pohlabeln (H.), Berrino (F.), Retrospective assessment of asbestos exposure-I. Case-control analysis in a study of lung cancer: efficiency of job-specific questionnaires and job exposure matrices, *Int J Epidemiol.* 1993 ; 22 (Suppl 2) : S83-95.
2. Orłowski (E.), Pohlabeln (H.), Berrino (F.), Ahrens (W.), Bolm-Audorff (U.), Grossgarten (K.), Iwatsubo (Y.), Jockel (K. H.), Brochard (P.), Retrospective assessment of asbestos exposure-II. At the job level: complementarity of job-specific questionnaire and job exposure matrices, *Int J Epidemiol.* 1993 ; 22(Suppl 2) : S96-105.
3. Goldberg (M.), Banaei (A.), Goldberg (S.), Auvert (B.), Luce (D.), Gueguen (A.), Past occupational exposure to asbestos among men in France, *Scand J Work Environ Health.* 2000 ; 26(1) : 52-61.
4. Rolland (P.), Carton (M.), Homère (J.), Nachtigal (M.), Imbernon (E.), Goldberg (S.), Surveillance post-professionnelle : à la recherche des retraités ayant été exposés à des cancérogènes BEH 2006(46-47) : 365-368.
5. Rolland (P.), Orłowski (E.), Ducamp (S.), S A-D, Brochard (P.), Gueguen (A.), Base de données Év@lutil. Évaluation des expositions professionnelles aux fibres, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, 2005.
6. Ministère des Affaires sociales, du Travail et de la Solidarité, Guide de repérage des expositions à l'amiante par le médecin du travail, 2004. <http://www.travail-solidarite.gouv.fr/dossiers/sante-securite-au-travail/reparation-risques-professionnels/amiante/guide-reperage-expositions-amiante-par-medecin-du-travail.html>.
7. Tockman (M.), Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins study, *Chest* 1986;89 :325S-326S.
8. Melamed (M. R.), Flehinger (B. J.), Zaman (M. B.), Heelan (R. T.), Perchick (W. A.), Martini (N.), Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York, *Chest* 1984 ; 86(1) :44-53.
9. Fontana (R. S.), Sanderson (D. R.), Woolner (L. B.), Taylor (W. F.), Miller (W. E.), Muhm (J. R.), Lung cancer screening: the Mayo program, *J Occup Med* 1986 ; 28(8) : 746-50.
10. Strauss (G. M.), Gleason (R. E.), Sugarbaker (D. J.), Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials on lung cancer screening, *Chest.*1995 ; 107(6 Suppl) : 270S-279S.
11. Strauss (G. M.), Gleason (R. E.), Sugarbaker (D. J.), Screening for lung cancer. Another look; a different view, *Chest* 1997 ; 111(3) : 754-68.
12. Sone (S.), Takashima (S.), Li (F.), Yang (Z.), Honda (T.), Maruyama (Y.), Hasegawa (M.), Yamada (T.), Kubo (K.), Hanamura (K.), Asakura (K.), Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner, *Lancet* 1998 ; 351(9111) : 1242-5.
13. Henschke (C. I.), McCauley (D. I.), Yankelevitz (D. F.), Naidich (D. P.), McGuinness (G.), Miettinen (O. S.), Libby (D. M.), Pasmantier (M. W.), Koizumi (J.), Altorki (N. K.), Smith (J. P.), Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening, *Lancet* 1999 ; 354(9173) : 99-105.
14. Clin (B.), Morlais (F.), Guittet (L.), Gislard (A.), Marquignon (M. F.), Paris (C.), Caillard (J. F.), Launoy (G.), Letourneux (M.), Performance of chest radiograph and CT scan for lung cancer screening in asbestos-exposed workers, *Occup Environ Med.* 2009 ; 66(8) : 529-34. Epub 2009 Mar 8.
15. Gohagan (J. K.), Marcus (P. M.), Fagerstrom (R. M.), Pinsky (P. F.), Kramer (B. S.), Prorok (P. C.), Ascher (S.), Bailey (W.), Brewer (B.), Church (T.), Engelhard (D.), Ford (M.), Fouad (M.), Freedman (M.), Gelmann (E.), Gierada (D.), Hocking (W.), Inampudi (S.), Irons (B.), Johnson (C. C.), Jones (A.), Kucera (G.), Kvale (P.), Lappe (K.), Manor (W.), Moore (A.), Nath (H.), Neff (S.), Oken (M.), Plunkett (M.), Price (H.), Reding (D.), Riley (T.), Schwartz (M.), Spizarny (D.), Yoffie (R.), Zylak (C.), Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer, *Lung Cancer* 2005 ; 47(1) : 9-15.
16. Infante (M.), Lutman (F. R.), Cavuto (S.), Brambilla (G.), Chiesa (G.), Passera (E.), Angeli (E.), Chiarenza (M.), Aranzulla (G.), Cariboni (U.), Alloisio (M.), Incarbone (M.), Testori (A.), Destro (A.), Cappuzzo (F.), Roncalli (M.), Santoro (A.), Ravasi (G.), Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial, *Lung*

Cancer. 2008 ; 59(3) : 355-63. Epub 2007 Oct 23.

17.van den Bergh (K. A.), Essink-Bot (M. L.), Borsboom (G. J.), Th Scholten (E.), Prokop (M.), de Koning (H. J.), van Klaveren (R. J.), Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON), Br J Cancer 2009 ; 102(1) : 27-34.

18.Brochard (P.), Paris (C.), Letourneux (M.), Schorlé (E.), Ameille (J.), Chamming's (S.), Pairon (J.), Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante : quelle stratégie de surveillance médicale en France ? BEH 2007(41-42) : 58-60.

19.Beigelman-Aubry (C.), Ferretti (G.), Mompont (D.), Ameille (J.), Letourneux (M.), Frija (J.), Laurent (F.), Computed tomographic atlas of benign asbestos related pathology, J Radiol. 2007 ; 88(6) : 845-62.

20.Beigelman-Aubry (C.), Ferretti (G.), Mompont (D.), Ameille (J.), Letourneux (M.), Frija (J.), Laurent (F.), Computed tomographic atlas of benign asbestos related pathology, Rev Mal Respir. 2007 ; 24(6) : 759-81.

21.Beigelman-Aubry (C.), Ferretti (G.), Mompont (D.), Ameille (J.), Letourneux (M.), Frija (J.), Laurent (F.), Computed tomographic atlas of benign asbestos related pathology, Arch. Mal. Prof. Envir. 2008 ; 69(1) : 5-23.

22.De Raeve (H.), Verschakelen (J.), Gevenois (P.), Mahieu (P.), Moens (G.), Nemery (B.), Observer variation in computed tomography of pleural lesions in subjects exposed to indoor asbestos, European Respiratory Journal 2001 ; 17 : 916-921.

23.Ameille (J.), Mattei (N.), Laurent (F.), Letourneux (M.), Paris (C.), Clement (A.), Chamming (S.), Conso (F.), Pairon (J.-C.), Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure, Int J Tuberc Lung Dis. 2007 ; 11(12) : 1352-7.

24.Roberts (H. C.), Patsios (D. A.), Paul (N. S.), DePerrot (M.), Teel (W.), Bayanati (H.), Shepherd (F.), Johnston (M. R.), Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure, J Thorac Oncol. 2009 ; 4(5) : 620-8.

25.De Klerk (N. H.), Cookson (W. O.), Musk (A. W.), Armstrong (B. K.), Glancy (J. J.), Natural history of pleural thickening after exposure to crocidolite. Br J Ind Med. 1989 ; 46(7) : 461-7.

26.Silva (C. I.), Muller (N. L.), Neder (J. A.),

Nogueira (C. R.), Napolis (L. M.), Terra-Filho (M.), Bagatin (E.), Nery (L. E.), Asbestos-related disease: progression of parenchymal abnormalities on high-resolution CT, J Thorac Imaging. 2008 ; 23(4) : 251-7.

27.Vierikko (T.), Jarvenpaa (R.), Toivio (P.), Uitti (J.), Oksa (P.), Lindholm (T.), Vehmas (T.), Clinical and HRCT screening of heavily asbestos-exposed workers, Int Arch Occup Environ Health 2009 ; 16 : 16.

28.Ameille (J.), Brochard (P.), Letourneux (M.), Paris (C.), Pairon (J.-C.), Asbestos-related cancer risk in the presence of asbestosis or pleural plaques, Rev Mal Respir. 2009 ; 26(4) : 413-21 ; quiz 480, 483.

29.Meyerowitz (B. E.), Sullivan (C. D.), Premeau (C. L.), Reactions of asbestos-exposed workers to notification and screening, Am J Ind Med. 1989 ; 15(4) : 463-75.

30.Vierikko (T.), Kivisto (S.), Jarvenpaa (R.), Uitti (J.), Oksa (P.), Virtema (P.), Vehmas (T.), Psychological impact of computed tomography screening for lung cancer and occupational pulmonary disease among asbestos-exposed workers, Eur J Cancer Prev. 2009 ; 18(3) : 203-6.

31.Ford (M. E.), Havstad (S. L.), Flickinger (L.), Johnson (C. C.), Examining the effects of false positive lung cancer screening results on subsequent lung cancer screening adherence, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 ; 12(1) : 28-33.

32.Taylor (K. L.), Shelby (R.), Gelmann (E.), McGuire (C.), Quality of life and trial adherence among participants in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial, J Natl Cancer Inst. 2004 ; 96(14) : 1083-94.

33.Maurel (M.), Stoufflet (A.), Thorel (L.), Berna (V.), Gislard (A.), Letourneux (M.), Pairon (J.-C.), Paris (C.), Factors associated with cancer distress in the Asbestos Post-Exposure Survey (APEXS), Am J Ind Med. 2009 ; 52(4) : 288-96.

34.Paris (C.), Maurel (M.), Stoufflet (A.), Pairon (J.), Letourneux (M.), CT scan screening is associated with an increase of distress among subjects of the Asbestos Post-Exposure Survey. Soumis à BMC Public Health.

35.Carton (M.), Rolland (P.), Nachtigal (M.), Homère (J.), Bonnaud (S.), Serrano (A.), Goldberg (S.), Imbernon (E.), Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante : quel dispositif d'intervention et quelle surveillance épidémiologique en France ? BEH 2007(41-42) : 355-357.

36. Banks (D. E.), Shi (R.), McLarty (J.), Cowl (C. T.), Smith (D.), Tarlo (S. M.), Daroowalla (F.), Balmes (J.), Baumann (M.), American College of Chest Physicians consensus

statement on the respiratory health effects of asbestos. Results of a Delphi study, Chest 2009 ; 135(6) : 1619-27.

4.3 Qui doit assurer le suivi, avec quelle organisation et quelle articulation suivi-post-exposition et suivi post-professionnel ?

Pr Paul FRIMAT

Docteur Sophie Fantoni-Quinton
CHRU/Université Lille 2

Chaque année en France, 5 000 à 10 000 cancers d'origine professionnelle (source InVS) surviennent du fait d'une exposition à différents CMR tels que l'amiante.

Ces cancers surviennent tardivement après le début de l'exposition (risque à effet différé) et le plus souvent, lors de la retraite, période durant laquelle, malheureusement, le suivi médical orienté vers les risques professionnels reste souvent aléatoire et pose le problème de formation adaptée pour l'ensemble des acteurs de santé.

Avec une meilleure prise en compte des risques professionnels et une prise de conscience à la fois des pouvoirs publics et de la société, des dispositions réglementaires sont venues préciser les modalités du suivi médical (décret 93-644 du 26/03/1993, décret 95-16 du 04/01/1995, arrêté du 28/02/1995).

La circulaire CNAMTS du 31/01/96 précisait ainsi les modalités, et c'est dans ce cadre que la conférence de consensus du 15/01/1999 avait précisé certaines démarches et proposé des recommandations.

1. 1999-2009

1.1 Les propositions de la conférence de consensus (15/01/1999)

Lors de la conférence de consensus, il avait été proposé, parmi les modalités pratiques de la surveillance clinique des personnes exposées ou ayant été exposées à l'amiante, la création d'une structure régionale de coordination.

Cette structuration semblait « indispensable » et devait permettre la collaboration et la participation des Centres de consultation de pathologie professionnelle, des Inspections médicales du travail, des CRAM, des Services médicaux régionaux des organismes de protection sociale.

Cette structuration devait en outre fonctionner avec les services hospitaliers de pneumologie, de pathologie professionnelle, avec les services de médecine du travail, les médecins généralistes, et être à terme un « centre de référence ».

Enfin, la conférence insistait sur l'information et la formation des acteurs... et soulignait l'implication du médecin généraliste, relais naturel pour transmettre l'information et aider les personnes concernées. Les associations de retraite, les associations de victimes pouvaient aussi aider au recensement et à l'information des personnes.

1.2 Quelle réalité ? Des expérimentations

Depuis, de nombreuses actions se sont mises en place selon des protocoles plus ou moins précis, mais ayant pour but de répondre à la demande sociale.

Reste que la grande majorité des personnes retraitées ignorent trop souvent le dispositif mis en place et méconnaissent la réalité de leur exposition professionnelle.

Bon nombre de médecins du travail ont, à cette époque, initié « une visite de cursus professionnel » afin de retracer avec les salariés en activité leurs expositions et leur expliquer leurs droits. Les démarches entreprises dans le champ du BTP sont à souligner. Reste que seuls les salariés en activité étaient concernés et que l'absence de traçabilité effective des expositions entraînait un réel problème (différents outils ont ainsi été créés pour permettre de mieux préciser les niveaux d'exposition en fonction des tâches, activités, métiers...).

Pour mieux répondre aux besoins des salariés en retraite, des actions avaient été mises en place dans certaines entreprises nationales, dans certaines régions. Mais, en 2001, la DGT et la DRP ont souhaité mieux évaluer l'ensemble du dispositif à la fois sur les conditions de suivi, d'information, d'examen complémentaire, mais aussi sur les conséquences médico-sociales (déclaration en maladie professionnelle).

Ainsi, différentes cohortes et études se sont mises en place (Espaces, Spirale, Espri, SPPA) dont les résultats vous ont été présentés. Un groupe de travail commun a ensuite, dès 2008, réfléchi à l'harmonisation des critères concernant les méthodes de repérage, d'évaluation des expositions.

1.3 Quel contexte évolutif ?

Durant ces 10 ans, l'ensemble du système « Santé » de notre pays a évolué en plaçant le médecin généraliste comme médecin référent et « dépositaire » de l'ensemble des données médicales de son patient.

Durant ces 10 ans, les politiques de Santé publique (loi de 2004) se sont précisées, et en particulier en Santé-Travail avec des orientations précises sur les CMR.

Durant ces 10 ans, grâce à la CNAMTS et à l'AFSSET, le réseau des centres de consultation de pathologie professionnelle (RNV3P) s'est profondément structuré, apportant à la fois compétence et séniorisation dans ces domaines d'interactions « Santé-Travail ».

Durant ces 10 ans, le champ « Santé-Travail » a été mobilisé sur de nombreux thèmes, et sa nécessaire évolution est enfin admise par tous les politiques et partenaires sociaux. De nombreux rapports ont souligné ainsi l'importance de la démarche de prévention. Une loi est prévue en 2010.

Durant ces 10 ans, le contexte réglementaire s'est modifié, et les conséquences juridiques sur l'ensemble des acteurs de la Santé-Travail (employeur, médecin du travail) viennent quelque peu compliquer la démarche.

En 2009, que ce soit lors du Grenelle de l'Environnement, des décisions du Sénat, du rapport Lejeune..., l'importance de la traçabilité des expositions devient une priorité majeure, thème repris aussi dans les recommandations HAS sur le dossier de médecine du travail.

Ainsi, parler de suivi post-professionnel en 2010 nécessite de tenir compte de toutes ces évolutions. Il semble donc utile de distinguer deux grandes orientations :

- **une situation « en perspective »** telle qu'elle devrait être et qui doit rester une priorité inscrite dans les politiques de santé afin de répondre de manière efficace dans les années qui viennent ;
- **une situation transitoire** permettant de repérer les besoins, d'y répondre et d'harmoniser les pratiques.

2. Une politique de suivi post-professionnel

Lors du colloque organisé par l'INRS sur les cancers professionnels fin 2009, les scientifiques des différents organismes et institutions ont insisté sur quatre axes dont deux concernent le suivi post-professionnel :

- Améliorer l'information sur les risques et renforcer la formation professionnelle initiale ;
- Développer une « visite bilan » à l'âge de 50 ans permettant au médecin du travail d'instaurer une traçabilité et de mettre en place le suivi postexposition et post-professionnel.

Différents rapports sur l'évolution de la Santé-Travail (Gosselin, Frimat/Conso, CES) ont souligné l'importance de ce « bilan », permettant de réaliser un suivi tout au long de la vie professionnelle et un récapitulatif de l'ensemble des données d'exposition. Cette « visite orientée » semble reprise dans les futures dispositions réglementaires prévues en 2010.

2.1 Qui doit assurer le suivi post-professionnel ?

Le suivi post-professionnel s'adresse à toute personne en retraite ou en inactivité, **le médecin traitant, en tant que médecin référent**, est le plus à même d'assurer ce suivi en s'appuyant sur les bonnes pratiques définies scientifiquement (HAS), sur le réseau de médecins spécialistes (pneumologue, radiologue...), mais aussi sur les centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) existant dans les centres hospitaliers.

L'autorisation de suivi post-professionnel ayant été accordée par la CPAM et le service médical, le médecin traitant assure le suivi « Santé » afin de rechercher d'éventuelles pathologies liées à l'exposition à l'amiante. Le suivi, comme la procédure de reconnaissance en maladie professionnelle, est protocolisé.

2.2 Comme s'organise le suivi professionnel ?

2.2.1 Qui accorde le dispositif ?

La décision d'accorder le bénéfice du SPP à une personne est du ressort de la CPAM. **Cette prise en charge est décidée par la CPAM et le service médical** après obtention et réception des documents nécessaires confirmant l'exposition à l'amiante (voir point 2.3).

En cas de difficultés et/ou de problèmes d'interprétation sur la réalité des expositions, leur évaluation ou la réalité de l'activité de travail, le service médical des CPAM pourrait demander un avis « senior » au CCPP, ainsi qu'au service Prévention des CRAM.

2.2.2 Quelle organisation ?

Lorsque la personne obtient de la CPAM les documents nécessaires pour le SPP, elle contacte son médecin traitant qui coordonne le suivi selon les modalités prévues.

En cas de pathologie découverte sur le plan pleuro-pulmonaire, la prise en charge se fera dans le cadre du dispositif de Santé avec l'ensemble des spécialités concernées. La notion de référentiel ou d'accréditation doit être évoquée (ex : seconde lecture systématique en radiologie...).

En cas de pathologie qui pourrait être rattachée à l'origine professionnelle (exposition à l'amiante), la déclaration de maladie professionnelle (MPI) sera réalisée par le médecin référent qui pourra bien entendu obtenir un avis complémentaire auprès des CCPP. La personne s'adressera à la CPAM. La procédure de déclaration et de suivi de la MPI est identique aux principes actuels.

2.2.3 Quelle articulation entre suivi postexposition et suivi post-professionnel ?

Cette articulation doit tenir compte des évolutions prévisibles à la fois en Santé-Travail, et à la suite des différents rapports, en particulier sur la traçabilité (cf. supra).

Deux sources d'information doivent être privilégiées dans les années qui viennent.

a) En ce qui concerne **les données liées au dossier médical Santé-Travail (DMST)**, tel qu'il est précisé par la recommandation HAS, il est indispensable d'établir un récapitulatif du cursus professionnel avec les expositions et les suivis médicaux dont a bénéficié le salarié. Ce récapitulatif extrait du DMST pourrait être donné au salarié (transmission au médecin traitant) en cas de changement d'entreprise, visite lors du départ en retraite. Ainsi, lors des « visites de départ en retraite » ou lors de la « visite à 50 ans », un recueil des expositions antérieures devra être joint au DMST avec un exemplaire pour le salarié qui pourra le transmettre au médecin traitant.

b) En ce qui concerne **les données liées aux obligations de l'employeur**, le rapport Lejeune prévoit la réalisation de la Déclaration annuelle obligatoire aménagée (DAOA), cette

déclaration sera envoyée annuellement à la CPAM et précisera les personnes exposées à un risque, en particulier CMR, y compris pour les salariés « précaires » (des expérimentations sont actuellement en cours dans certaines régions).

Cette déclaration pourra remplacer en particulier les attestations d'exposition qui restent toutefois nécessaires dans l'attente de la mise en place du dispositif. Jusqu'à présent, les attestations d'exposition étaient remises de manière individuelle. Ultérieurement, la mise en place de la DAOA nécessitera un dispositif d'exploitation approprié.

Par le biais de ces deux sources de données, deux solutions peuvent être proposées de manière complémentaire :

- soit la CPAM, à la lecture des DAOA, informe le salarié qu'il peut bénéficier du dispositif et, dans ce cas, celui-ci présente au service médical les documents issus du DMST ;
- soit le salarié, après information par le médecin du travail ou par les associations, prend contact avec la CPAM et le service médical. La CPAM recherche alors la DAOA qui lui aura été envoyée.

Dans tous les cas, la décision de suivi est entérinée par la CPAM et le service médical. Elle est adressée au patient et à son médecin traitant (voir point 2.1).

2.3 Que devient le suivi post-exposition ?

Le suivi post-exposition concerne toute personne encore en activité et qui a été, durant son cursus, exposée au risque amiante. Il est donc logique qu'il soit **pris en charge par les services de Santé-Travail**. La gestion de ce suivi serait assurée par les SST grâce à un financement mutualisé.

Dans l'hypothèse favorable de la mise en place du DMST, le salarié devrait obtenir à chaque changement d'entreprise ses données d'exposition respectives.

Le médecin du travail et le service de Santé-Travail qui ont en charge le salarié dans sa nouvelle entreprise **se doivent d'assurer le suivi postexposition**. Le médecin du travail devra, lors de la visite « à 50 ans » effectuer un récapitulatif des expositions passées et permettre une meilleure traçabilité. Ce dispositif entraînera ensuite la mise en place du SPP selon les modalités prévues ci-dessus (point 2.2.3).

Une réflexion sur les salariés en contrat précaire (intérim...) devra être mise en place.

3. Quelles dispositions transitoires ?

Dans l'attente du dispositif de la DAOA, il est utile de renforcer les moyens de recueil, d'information des retraités...

Si le rôle des médecins traitants (médecin référent) et des CPAM (organe de décision) n'est pas différent, il semble nécessaire, en raison du nombre limité d'attestations d'exposition et du manque d'information des populations, de mettre en place plusieurs pistes permettant à la fois une amélioration du suivi et une prise en charge réglementaire des pathologies présentées.

3.1 Une approche « épidémiologique »

Les différentes études et suivis de cohorte réalisés doivent permettre, dans le cadre des recommandations de la HAS, de définir des **groupes d'exposition homogènes** (classe d'exposition, durée d'exposition minimale...) et fixer ainsi l'accès au SPP pour ces populations à la suite d'une analyse par la CPAM avec l'aide du service prévention des CRAM. Les personnes concernées seraient informées par la CPAM. Il est bien entendu que les SST, médecins du travail, associations de retraités, associations de défense peuvent être aussi vecteurs d'information.

3.2 Une approche « Suivi Santé Travail »

De la même manière, il faut inciter les médecins du travail à réaliser déjà les visites « **évaluation du cursus professionnel** ». Il doit bien entendu aider, informer le salarié (y compris quand il vient de partir en retraite) et établir des attestations de suivi d'exposition au

risque. Cette collaboration médecin du travail – médecin traitant permettra au salarié de mieux présenter son dossier à la CPAM.

3.3 Une approche « Pathologie Professionnelle »

Dans un autre domaine et afin de respecter une prise en charge « égalitaire » des différentes pathologies pleuro-pulmonaires, il serait sans doute utile de développer **au sein de chaque région un véritable réseau « pathologie professionnelle »** s'appuyant sur les CCPP et permettant une meilleure prise en charge en particulier des cancers pulmonaires. Des expériences en cours dans certaines villes révèlent que chez près de 30 % des patients hommes hospitalisés pour la prise en charge d'un cancer du poumon, les CCPP retrouvent une origine professionnelle permettant une reconnaissance en MPI chez plus de 90 % des sujets déclarant leur pathologie.

Ces trois approches permettraient pendant quelques années de mieux répondre à la demande et prendre en charge chaque patient ; elles resteront toutefois parcellaires et complémentaires. Elles permettraient par ailleurs la mise en place d'une démarche « assouplie » s'appuyant sur les données acquises et permettant, transitoirement, de proposer le SPP même en l'absence d'attention des employeurs mais en se basant sur des critères scientifiques.

L'évolution des dispositifs « Santé-Travail » et traçabilité (s'ils sont développés) entraînera de manière pérenne un véritable suivi des expositions et donc de chacun des salariés concernés.

4. Nécessité d'une structuration régionale

Comme souhaité lors de la conférence de consensus de 1999, une structuration régionale organisée conjointement par le service médical régional d'assurance maladie et le service de Prévention des CRAM devient utile à la fois en termes de coordination, mais aussi en termes de suivi individuel (prise en charge, réparation) ou de données collectives (utilisables ensuite par l'InVS). Celle-ci devrait pouvoir s'organiser dans le cadre des nouveaux schémas : ARS, CARSAT.

De la même manière, cette structuration devrait s'appuyer à la fois sur :

- un **réseau régional en Pathologie Professionnelle** basé au niveau du CHU, mais aussi décliné sur les principaux bassins d'emploi (cela nécessite toutefois des choix politiques en termes d'obtention de postes de praticiens spécialisés, mais aussi d'inscription tarifaire du suivi amiante au titre des missions d'intérêt général). L'analyse des données du réseau RNV3P confirme le caractère non négligeable du « suivi » réalisé par les différents CCPP actuellement (entre 2002 et 2007 : 4 261 dossiers en SPE et 6 207 dossiers en SPP), alors qu'aucun dispositif ne le facilite mais qui confirme bien l'intérêt de concentrer au sein des CCPP la « séniorisation » et l'expertise en imagerie, en pneumologie, en pathologie professionnelle ;
- un **réseau régional d'archivage** des données du SST organisé par les services de Santé-Travail sous contrôle des médecins inspecteurs du travail. Ces données individuelles comme collectives pourront aider chacun des acteurs dans les années futures.

En guise de perspectives, il sera aussi urgent d'homogénéiser les pratiques, les suivis, de stocker les informations, d'améliorer la traçabilité. Dans le JO du 13/12/09, les décrets du 11/12/09 fixent le suivi médical post-professionnel des agents de l'État exposés à un CMR, et à l'amiante. Il n'est pas prévu d'échange de pratiques, de groupes d'exposition, de traçabilité. Ne devrait-on pas avoir une seule organisation de suivi médical post-professionnel identique pour tous les régimes d'assurance maladie, tous secteurs professionnels confondus ?

Références bibliographiques

1. Frimat P., Paris C., Letourneux M., Catilina P., Sobaszek A., Conférence de Consensus, janvier 1999, Expériences en cours : essai de synthèse, Arch. Mal. Prof., 1999, 60, 3-4, 351-356
2. Carton M., Rolland P., Nachtigal M., Homère T., Bonnaud S., Serrano A., Goldberg M., Imbernon E., Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante : quel dispositif d'intervention et quelle surveillance épidémiologique en France ?, BEH 41-42, 23/10/07, 355-357
3. Brochard P., Paris C., Letourneux M., Schorlé E., Ameille J., Chamming's S., Pairon J.C., Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante : quelle stratégie de surveillance médicale en France ?, BEH 41-42, 23/10/07, 358-360
4. Pairon J.C., Suivi médical de personnes exposées à l'amiante, réunion scientifique de la SFMT (26/01/08), DMT, 2^e trimestre 2008, n°114
5. Nachtigal M., Bonnaud S., Gaignon A., Serrano A., Carole C., Bonenfant S., Coste D., Lepinay P., Varsat B., Wadoux B., Goldberg M., Zins M., Carton M., Suivi des retraités exposés à l'amiante ou aux poussières de bois pendant leur vie professionnelle : premier bilan de la phase pilote du projet Spirale, Pratiques et Organisation des Soins, janvier-mars 2009, 40, 1, 9-18
6. Gosselin H., Aptitude et inaptitude médicale au travail : critiques et perspectives, Rapport pour le ministre délégué à l'Emploi, au Travail et à l'Insertion professionnelle des jeunes, janvier 2007
7. Aubin C., Pelissier R., De Saintignon P., Veyret J., Conso F., Frimat P., Rapport sur le bilan de réforme de la médecine du travail, IGAENR/IGAS, Octobre 2007
8. Dellacherie C., L'avenir de la Médecine du Travail, Avis et Rapports du Conseil Économique et Social, Les Éditions des Journaux Officiels, Séance des 26 et 27 février 2008

4.4 Quels dispositifs de formation et d'information pour les professionnels de santé ?

Pr Jean-François CAILLARD

Professeur de médecine du travail. Université de Rouen

1. Introduction générale sur la formation et l'information des professionnels de santé

Les premières expériences de suivi post-professionnel des salariés ayant été exposés à l'amiante (SPPA), menées en France dès la fin des années 1970 ^[1], ont été l'initiative de médecins spécialisés en médecine du travail, soucieux d'apporter à ces personnes, individuellement et collectivement, un service, si imparfait qu'il fût, dont les objectifs étaient multiples :

- dépister les atteintes à leur santé résultant de cette exposition qui ne l'avaient pas été du temps de leur présence dans leurs entreprises ou qui risquaient d'apparaître après leur départ à la retraite ;
- contribuer à leur prise en charge médicale afin de ralentir leur évolution et d'éviter les complications possibles ;
- faire en sorte que soit reconnue leur réalité et, partant, que le dommage subi puisse être indemnisé ;
- contribuer à terme à la construction de la connaissance scientifique sur la relation amiante – santé par la constitution de cohortes suivies au fil du temps ;
- renforcer, par la relation des effets observés et la création d'une dynamique favorisant l'approche collective du problème sanitaire ainsi identifié, la prise de conscience de la nécessité urgente et essentielle de mettre en œuvre tous les moyens de la réduction des risques, puis de leur éradication.

Ces expériences répondaient aussi à une demande expresse de syndicalistes et de collectifs jouant pour les premiers leur rôle de représentants des personnels, pour les seconds, celui de lanceurs d'alertes dans la société. Elles se sont d'emblée inscrites dans un système relationnel étendu petit à petit à l'ensemble des parties prenantes qui s'est, depuis, pérennisé.

Elles ont fait appel, à l'origine, aux compétences issues des spécialités de médecine du travail, de pneumologie, d'explorations fonctionnelles, de radiologie conventionnelle, d'anatomopathologie, de cancérologie, puis d'épidémiologie et de biostatistiques, d'hygiène industrielle. Les relations avec les professionnels des organismes sociaux (médecins conseils, ingénieurs et techniciens de prévention, agents des caisses primaires de sécurité sociale) ainsi qu'avec les représentants de l'inspection et de l'inspection médicale du travail ont également contribué à créer un réseau de collaboration, de construction et de partage d'expérience. Les outils de ce suivi se sont progressivement affinés et développés, tant en matière d'évaluation des expositions qu'en matière de diagnostic (nouvelles techniques d'imagerie notamment) et d'exploitation statistique des données, justifiant le développement de compétences nouvelles.

2. Qui sont les professionnels de santé impliqués ou pouvant l'être, et quelles sont leurs tâches ?

2.1. Les membres du corps médical

2.1.1. Les médecins du travail

Ils sont les acteurs principaux du suivi post-exposition (SPE) au cours de la vie professionnelle et ont en outre le devoir de préparer, en informant chaque salarié des possibilités offertes, la mise en place du suivi post-professionnel après le départ à la retraite. Ils participent à la description et à la traçabilité des expositions subies par le salarié, dont un bilan peut être réalisé à tout moment de la carrière du salarié, notamment lors de la visite médicale à l'âge de 50 ans préconisée dans plusieurs rapports ministériels ^{[2] [3] [4]} ou celle

préalable au départ à la retraite lorsque l'information de celui-ci est parvenue au médecin. Il faut cependant insister sur les difficultés qu'ils peuvent rencontrer à l'égard des expositions qui sont antérieurement survenues dans les entreprises dont ils n'ont pas la charge, sur l'absence d'exploitation institutionnelle des informations qu'ils pourraient ainsi recueillir, sur le manque de temps qui leur est habituellement dévolu pour cette mission pourtant indispensable. Le nouveau dossier médical recommandé par la HAS^[5] et l'évolution de leur activité en faveur de l'évaluation des risques et de l'obligation de leur traçabilité en application des recommandations du rapport de D. Lejeune^[6] devraient, dans une perspective optimiste de l'avenir des services de santé au travail, apporter des améliorations significatives à cette situation. Leur travail d'information des salariés sur les risques devra également être rapporté dans ce dossier médical.

2.1.2. Les médecins traitants

La responsabilité qui leur a été confiée, et qui pourrait être proposée à tous en cas de véritable généralisation du dispositif, est importante et ne peut être exercée sans qu'ils y soient préparés. Leur rôle peut être celui de simple déclencheur du dispositif avec recours à un centre de compétence spécialisé (centres de consultation de pathologie professionnelle [CCPP] – centres spécialisés de référence amiante [CSRA]) pour son entière réalisation. Il peut être d'en coordonner l'ensemble des opérations, de rédiger et d'expliquer la synthèse des résultats, ce qui suppose la capacité de les comprendre et de les interpréter parfaitement, de suivre la périodicité recommandée des examens ultérieurs et éventuellement de prescrire un suivi à plus court terme (cas de la surveillance d'images radiologiques suspectes). La rédaction du certificat de maladie professionnelle, lorsqu'il y a lieu et qu'elle n'a pas été faite par un autre intervenant, est aussi dans leur mission, de même que le déclenchement d'une prise en charge thérapeutique, ou préventive (programmes de lutte contre le tabagisme), si elle s'avère nécessaire.

2.1.3. Les radiologues

Ils sont les spécialistes essentiels à l'établissement du diagnostic, compte tenu de la place prépondérante de l'imagerie. L'inscription dans un dispositif tel que le SPPA impose une systématisation des procédures (technique de prise d'images, interprétation et rédaction du compte-rendu) et donc une adhésion à la discipline nécessaire, laquelle comporte l'acceptation du processus de double, voire dans certains cas de triple lecture. Ils transmettent leur comptes-rendus aux pneumologues et/ou aux médecins traitants ou du travail. Ils sont à même de conseiller sur le suivi radiologique en cas d'image suspecte.

2.1.4. Les pneumologues

Ils jouent également un rôle important, bien que non systématique*. Ils peuvent être amenés à établir une synthèse des opérations diagnostiques, en précisant la nosologie des images décrites par le radiologue, le lien entre ces images, les éventuels symptômes cliniques et les documents d'exposition, le diagnostic différentiel ayant été assuré. Leur rôle est aussi d'apporter aux patients les explications souhaitables, ainsi que de rédiger le certificat de maladie professionnelle ou de signaler cette nécessité au médecin du travail ou au médecin traitant. Ils décident, en lien avec le radiologue, du rythme du suivi des images en cas de doute sur leur nature et de la conduite à tenir en cas d'évolution péjorative. Ils assurent la prise en charge thérapeutique spécialisée en lien avec le médecin traitant si elle s'avère nécessaire.

* Dans certains cas, lorsque le salarié est suivi dans un centre spécialisé, ou que le médecin traitant a développé un haut niveau de compétences dans le domaine de la pathologie de l'amiante, le pneumologue peut ne pas être consulté autrement qu'en cas d'incertitude diagnostique de résolution difficile.

2.1.5. Les médecins spécialistes des laboratoires d'exploration fonctionnelle respiratoire

L'évolution de la pathologie liée à l'amiante et la diminution de la prévalence des fibroses pulmonaires d'origine asbestosique ne justifient plus la place importante qu'ils occupaient auparavant. Par ailleurs, les explorations fonctionnelles sont de plus en plus réalisées par les pneumologues dans leurs cabinets, voire dans les services de santé au travail.

C'est donc plutôt dans le cas d'analyse du retentissement fonctionnel des pathologies préalablement diagnostiquées, ou de doutes diagnostiques, que le recours au laboratoire spécialisé est utile.

L'interprétation des résultats, qui ne sont liés par aucune spécificité à la pathologie d'origine asbestosique, fait l'objet de consensus internationaux.

2.1.6. Les médecins des centres de consultation de pathologie professionnelle

Ces centres sont disséminés sur le territoire national, présents dans les CHU et dans certains hôpitaux généraux en lien avec les CHU de leur région, sont dirigés par des spécialistes de santé au travail et comportent habituellement un panel de spécialistes d'organes qu'ils emploient directement ou indirectement, ainsi que des professionnels de santé au travail non médecins. Certains de ces centres ont été à l'initiative des premières expériences de SPPA et ont développé un haut niveau de compétences ; d'autres assurent des prestations de SPPA en réponse aux demandes qu'ils reçoivent. Le nombre de dossiers traités varie de plusieurs centaines à quelques dizaines par an (donnée non publiée du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles – RNV3P-AFSSET).

2.1.7. Les médecins des centres d'examens de santé (CES)

L'expérimentation SPPA et les expériences Espaces, Spirale et Espri ont démontré la nature de leur rôle, à la fois pour le repérage des expositions chez les retraités et pour la mise en œuvre du suivi lui-même. Pour cette dernière activité, ce rôle peut être considéré comme proche de celui des médecins traitants, à l'exception de la prise en charge thérapeutique éventuelle.

2.1.8. Les médecins des caisses primaires (CPAM) et des caisses régionales d'assurance maladie (CRAM)

Le rôle des médecins des CPAM est en aval du SPP, par la décision de reconnaissance au titre des maladies professionnelles des pathologies dépistées. Ils participent, en tant que de besoin, aux activités des caisses à ce programme. Les médecins des CRAM sont impliqués à des degrés divers dans l'organisation et le suivi du SPP.

2.2. Les autres professionnels de santé et de santé au travail

2.2.1. Les professionnels compétents dans l'évaluation des expositions (ingénieurs, techniciens, agents des caisses de sécurité sociale)

Leur rôle est essentiel, en addition à celui des médecins du travail (et de leurs collaborateurs infirmières et IPRP) dont on a vu les limitations actuelles des possibilités de recueil exhaustif des données d'exposition, ou des médecins des CCPP et des CES. Ils sont ceux qui, en reconstruisant la vie professionnelle des travailleurs exposés et leur confrontation à des risques à effets différés, au moyen d'outils spécifiques, permettent, ou non, l'accès au SPP. Certains d'entre eux participent à la mise au point des ces outils.

2.2.2. Les techniciens de laboratoires d'exploration (imagerie – fonction respiratoire)

Ils assistent les médecins dont ils dépendent dans la réalisation des examens complémentaires.

2.2.3. Les infirmières, les ergonomes et autres intervenants en prévention des risques professionnels des services de santé au travail

Ils travaillent en collaboration avec les médecins du travail pour un grand nombre d'activités qui touchent, selon les professionnels concernés et l'organisation de leurs services, à l'évaluation des expositions, à l'analyse et à l'amélioration des conditions de travail, à l'information sur les risques et sur les moyens de leur prévention et sur les droits sociaux, au suivi de certains indicateurs de santé, à l'enregistrement des données d'exposition et de santé. Comme les médecins du travail, ces professionnels ont un rôle d'information et de sensibilisation auprès de l'ensemble des partenaires de l'entreprise (employeurs, salariés et leurs représentants, CHSCT). Toutes ces activités peuvent s'insérer dans le processus de suivi post-exposition et post-professionnel.

2.2.4. Les personnels des services sociaux d'entreprises ou de CPAM, CRAM, CES

Ils informent les salariés et les personnes retraitées de leurs droits et contribuent à la réalisation du SPP.

2.2.5. Les psychologues œuvrant dans le champ de la santé au travail

Certaines publications, encore peu nombreuses ^{[7] [8]}, interrogent l'impact psychologique du SPPA en ce qu'il convoque, à intervalles réguliers, des sujets qui ont été exposés à un risque considéré comme grave, auquel ils n'avaient pas la liberté de se soustraire et dont les effets sont susceptibles d'intervenir à n'importe quel moment, même après la fin de leur vie professionnelle. Les résultats publiés en France ^[9] et l'impression clinique des praticiens de la SPPA témoignent en faveur de la réalité de symptômes anxieux résultant de la connaissance du fait d'avoir été exposé, des représentations subjectives sur les effets de cette exposition, et d'un phénomène de réactivation de cette anxiété à l'occasion des examens de suivi. Les psychologues travaillant au sein des services de santé au travail, dans les CCPP ou les associations de victimes, notamment les psychologues cliniciens, sont concernés et pourraient, en outre, tout en bénéficiant d'une information, voire d'une formation sur le sujet, contribuer, par leurs échanges avec les autres protagonistes du SPPA, à augmenter le niveau de connaissance sur cet impact et les façons de le prévenir.

2.2.6. Les pharmaciens d'officine et les masseurs-kinésithérapeutes (notamment ceux spécialisés dans le domaine des affections respiratoires)

Compte tenu de leur impact sur leurs clients et patients, une information et une motivation à participer aux actions de sensibilisation sur le SPP est à développer (pharmaciens) ou à envisager (masseurs-kinésithérapeutes).

3. Les professionnels de santé doivent être formés

Si on prend le parti – la décision sera le résultat, au décours de cette audition publique du 19 janvier 2010, d'un processus de régulation face à des tendances potentiellement contradictoires – de pérenniser et d'étendre à toute la population exposée au risque amiante le SPPA (qui n'est que le modèle de ce qui devra concerner l'ensemble des risques à effet différé), certes au prix d'un certain nombre d'aménagements par rapport à l'existant – **c'est ce parti qui est choisi pour la suite de ce texte** –, la question de la formation et de l'information d'un nombre important de professionnels de santé déjà impliqués ou pouvant l'être dans l'avenir se pose avec urgence et acuité. Le SPEA au cours de la vie professionnelle le justifie tout autant.

Cette nécessité a été prise en compte dès le début de l'expérimentation SPPA. Cependant, même si certaines publications détaillent les dispositifs d'information mis en place, essentiellement destinés aux salariés bénéficiaires ^{[10] [11]}, et s'il existe des documents pédagogiques et informatifs préparés pour différents intervenants ^{[12] [13] [14]}, on ne dispose pas, dans la littérature scientifique consacrée au SPPA ni dans les rapports descriptifs des expériences menées, d'information décrivant le nombre, la nature et le public des opérations de formation, ni d'évaluation de ces opérations.

Cela ne signifie pas qu'il n'y ait pas eu formation : les entretiens avec les organisateurs du SPPA dans les quatre régions d'expérimentation ont confirmé l'existence de séances de formation de différents partenaires du dispositif. À titre de seul exemple, en Normandie, les responsables des CCPP, en collaboration avec les UFR médicales, ont mis en place, dès les années 1980, puis au cours de l'expérimentation SPPA, des sessions de formation et d'information sur le SPPA et sur la lecture des documents d'imagerie à destination des médecins du travail, des pneumologues et des radiologues. Des sessions ont été également proposées aux médecins conseils et aux techniciens des CPAM et de la CRAM de Normandie. Leur financement a été assuré dans le cadre du dispositif national de formation continue et en partie dans le cadre du programme expérimental SPPA financé par la CNAMTS.

Mais ces formations ne se sont pas inscrites dans un processus formalisé, programmé et donc évaluable et perfectible.

Or, il est hautement probable que la fiabilité du SPPA et l'égalité de traitement de tous les salariés concernés sont dépendantes du niveau de compétences acquis par les intervenants et de l'homogénéité de leurs pratiques.

Un certain nombre d'observations formulées à l'occasion de l'évaluation des expériences en cours ^[15]^[11] en témoignent :

- la disparité des taux d'acceptation des propositions de suivi émanant des retraités selon leur CPAM d'appartenance (enquête Spirale) ;
- la faible efficacité de l'apport des médecins traitants à l'information des retraités sur la possibilité offerte de bénéficier du dispositif constaté en région Aquitaine ;
- l'insuffisance de rédactions de certificat médical initial de la part des médecins intervenants ;
- le hiatus entre le nombre de déclarations de maladies professionnelles déclarées et reconnues et la réalité des anomalies découvertes sur les examens d'imagerie ;
- la variabilité des interprétations des examens d'imagerie entre praticiens, observée à l'occasion de tests de lecture de radiologues et relectures standardisées.

Cette dernière réalité a par ailleurs été confirmée, dans le cas d'expositions faibles (lesquelles seront de plus en plus souvent observées), pour l'analyse des pathologies pleurales bénignes ^[16] et aussi pour les formes débutantes d'asbestose ^[17].

4. Les objectifs, la méthode et l'organisation de la formation

4.1. L'objectif général de la formation et son contexte

Pour aboutir aux résultats espérés, en termes d'efficacité, d'homogénéité des pratiques, d'égalité de traitement des patients, une formation doit être proposée et/ou imposée aux professionnels de santé impliqués ou susceptibles de l'être dans le SPP des salariés ayant été exposés à l'amiante (en ne perdant pas de vue qu'il ne s'agit là que d'un cas de figure devant à l'avenir concerner d'autres risques). Elle a pour objectifs de leur faire acquérir des **compétences** professionnelles, ainsi qu'une **motivation** à les mettre en œuvre.

Par compétence, on entend d'une manière générale « la mise en œuvre d'une combinaison de savoirs (connaissances, savoir-faire, comportement et expérience) en situation » ^[18] ou bien, ce qu'on peut considérer comme plus proche des ambitions affichées par le SPP, « l'utilisation habituelle et judicieuse de la communication, des connaissances, des savoir-faire techniques, du raisonnement clinique, des émotions, des valeurs et de la réflexion dans la pratique quotidienne au bénéfice des individus et des communautés auxquelles on apporte ses services » ^[19].

La motivation, qui est le processus qui gouverne l'engagement d'une personne dans une action ou un ensemble d'actions, est un objectif particulièrement sensible, notamment pour les médecins qui ont en règle générale à faire face à une charge de travail considérable et pour lesquels le cadre dans lequel se situe le SPP n'est pas celui de la démarche classique du soin curatif, mais celui d'un dispositif de soin préventif assorti d'une dimension médico-sociale forte, voire prédominante, et de formalités administratives contraignantes. De plus, le contexte est celui d'une crise sanitaire fortement médiatisée depuis de nombreuses années

où les attentes de certaines des parties prenantes sont élevées mais où, paradoxalement, et pour différentes raisons, on observe qu'une partie importante des intéressés ne se trouve pas impliquée de façon manifeste, comme le montre le taux de réponders dans les différentes expériences menées ces dernières années ^[11]. Ce contexte est aussi celui de la recherche de responsabilités dans une perspective qui n'est plus uniquement d'indemnisation. Enfin, les résultats du programme, en termes purement sanitaires, doivent être eux-mêmes précisés, ce qui est un des objets de l'audition publique organisée par la HAS le 19 janvier 2010.

Pour aider les professionnels de santé à acquérir compétences et motivation, une approche pédagogique systématisée est nécessaire et doit être étudiée au plan national.

4.2. La méthode : le cycle des apprentissages et la nécessaire planification de la formation

La recherche en pédagogie médicale a beaucoup progressé au cours des vingt dernières années. Le concept d'une méthode de planification ou « cycle des apprentissages » définissant minutieusement très en amont chacune des étapes du processus éducatif s'est imposé ^[20] (Jean P. « Pour une planification méthodique des activités de formation ». *Pédagogie médicale*. 2001;2:101-107), et il prend une dimension particulièrement importante dans un domaine comme celui de la santé au travail, où il importe avant tout de motiver les apprenants à ouvrir un regard différent de celui qui leur est offert dans l'enseignement de la médecine curative et à aider chacun à identifier l'utilité qui peut être la sienne. Giordan ^[21], cité par Bernard et Reyes, dans une série de deux articles de la revue internationale francophone d'éducation médicale consacrées aux substrats théoriques de l'apprentissage en médecine ^[22], affirme : « l'apprentissage est une métamorphose et l'enseignant doit "faire avec pour aller contre" ».

4.2.1. La première étape consiste à définir l'ensemble des tâches à accomplir par chacun des professionnels intervenants dans le SPP, à partir de la réalité de l'exercice concret, et d'en déduire les compétences nécessaires à leur accomplissement. Cet ensemble est décrit, dans sa globalité, ci-dessus (2.1 à 2.6).

4.2.2. À partir de ces définitions de tâches, des besoins éducatifs peuvent être déterminés. Il s'agit de besoins dits « normatifs », de besoins « démontrés » et de besoins « ressentis ».

Les premiers s'appuient sur des recommandations qui peuvent être de nature réglementaire (ex. : code du travail), s'appuyer sur des stratégies promues par les autorités publiques et assises sur un socle de recommandations techniques, ici attendues à l'issue de cette audition publique.

Parmi les deuxièmes, on peut citer en priorité la très insuffisante formation du corps médical dans son ensemble en santé au travail (bien que la question de la surveillance post-professionnelle soit citée dans les objectifs d'enseignement du deuxième cycle) : le nombre d'heures d'enseignement de la médecine du travail est en moyenne de neuf heures par an avec des écarts de deux à dix-huit heures ; il est estimé que 30 % des étudiants terminent leur cursus sans avoir reçu aucun enseignement dans cette discipline ^[23] ; le phénomène constant de sous-déclaration des maladies professionnelles ^[24] ; la nécessité d'améliorer la connaissance sur les effets des risques professionnels à expression différée.

Les besoins ressentis, enfin, sont ceux des professionnels de santé lorsqu'ils font part de leurs lacunes sur le sujet de la santé au travail et du SPP en particulier ; ils peuvent aussi être compris comme ceux exprimés par les représentants des salariés, les associations de victimes, les professionnels de la santé...

4.2.3. Les objectifs d'apprentissage sont ensuite décrits, sachant qu'un socle commun de connaissances est nécessaire pour la majorité des catégories professionnelles, en fonction de la nature spécifique des tâches et des besoins éducatifs qui sont propres à chacune. À l'intérieur de chaque catégorie professionnelle, ces derniers peuvent être

différents, entre les professionnels eux-mêmes, en fonction des modalités de répartitions de leurs tâches au sein des structures qui les emploient.

Ci-dessous figure une liste d'objectifs prioritaires exprimés en termes de savoir et de savoir-faire.

► **Savoir**

- connaître l'organisation de la prévention des risques professionnels en France et les principales données nationales sur les pathologies professionnelles et les principes généraux de prévention ;
- connaître les effets de l'amiante sur la santé : historique et description du processus de production de connaissance – état actuel des connaissances – objectifs actuels de la recherche – concept d'incertitude scientifique ;
- connaître les mesures de réparation des dommages et les mesures sociales d'accompagnement liées à l'exposition à l'amiante au plan individuel et au plan collectif. Comparaisons internationales ;
- connaître le dispositif français de SPP après exposition à l'amiante : historique – réglementation – objectifs, structure et organisation – rôles et responsabilités des différents acteurs – résultats individuels et collectifs – expériences internationales ;
- connaître les méthodes de description et de traçabilité des expositions subies par le salarié ;
- connaître les aspects éthiques mis en jeu dans le SPP : obligation de moyens – devoir d'information – secret professionnel – approche critique du concept d'aptitude médicale à l'exposition à une substance cancérigène – devoir d'évaluation de l'activité et des pratiques ;
- connaître les recommandations de la HAS à venir sur le suivi post-professionnel ;
- connaître les innovations du nouveau dossier médical en santé au travail recommandées par la HAS – le concept de bilan des 50 ans et de bilan préalable au départ à la retraite ;
- connaître les modalités d'annonce au patient d'une mauvaise nouvelle recommandées par la HAS ;
- connaître les données actuelles sur l'effet anxiogène de l'inclusion dans le processus du suivi post-professionnel ;
- connaître les indications des différents procédés d'imagerie adaptée à la pathologie liée à l'exposition à l'amiante ;
- connaître les protocoles de réalisation et d'interprétation des documents d'imagerie recommandés dans le cadre du suivi post-professionnel ;
- connaître le protocole de rédaction standardisée des comptes-rendus d'imagerie recommandé dans le cadre du suivi post-professionnel ;
- connaître les indications de la double, voire de la triple, lecture des documents d'imagerie ;
- connaître les conditions du processus de conventionnement des cabinets de radiologie dans le cadre du suivi post-professionnel.

► **Savoir-faire**

- savoir travailler en réseau au sein du dispositif de suivi post-professionnel et avec ses partenaires extérieurs : modalités de liaison et de communication interindividuelle et institutionnelle, intra-entreprises (directions-salariés, membres des CHSCT) – respect des règles d'éthique ;
- savoir reconstituer la vie professionnelle d'un travailleur et mesurer l'exposition cumulée à l'amiante ;
- savoir utiliser le nouveau modèle de dossier médical en santé au travail recommandé par la HAS – réaliser le bilan des 50 ans et le bilan préalable au départ à la retraite ;
- savoir informer des travailleurs sur les risques résultant de l'exposition à l'amiante et les possibilités d'accès au suivi post-professionnel ;
- savoir déclencher et mettre en œuvre la procédure du suivi post-professionnel au bénéfice d'un travailleur et d'un retraité ;
- savoir poser les indications des différents procédés d'imagerie adaptée à la pathologie liée à l'exposition à l'amiante ;

- savoir assurer la coordination du suivi individuel, immédiat et à moyen et long terme (cas de la surveillance d'images radiologiques suspectes) et décider la prise en charge thérapeutique éventuelle;
- savoir interpréter les résultats du suivi, rédiger la synthèse du bilan ;
- savoir informer le patient, quels que soient les résultats du bilan, sur la nature des lésions, leur signification et leur pronostic, et s'assurer de sa compréhension. Rapporter cette information dans le dossier médical ;
- savoir annoncer avec tact et attention une mauvaise nouvelle résultant des résultats du bilan ;
- savoir prendre en compte l'anxiété du patient, poser l'indication d'une prise en charge spécialisée ;
- savoir prendre en charge les effets psychologiques liés à la connaissance des effets de l'exposition à l'amiante et de l'inclusion dans un processus de suivi post-professionnel ;
- savoir rédiger le certificat de maladie professionnelle et conseiller le patient sur la suite à lui donner et les résultats à attendre.

4.3. Les méthodes et outils de la formation

4.3.1. Les méthodes d'apprentissage, dans les disciplines touchant à la santé, sont diverses, allant de l'autoapprentissage non encadré au compagnonnage, en passant par les cours magistraux ou l'apprentissage par problèmes ; de l'enseignement sur sites à l'enseignement à distance. Elles ont beaucoup évolué ces trente dernières années, suivant les résultats de la recherche en pédagogie ^{[20] [25]}. Il a notamment été montré que le cours magistral, s'il est plus à même d'apporter des connaissances nouvelles et de démontrer sa rentabilité en termes de ratio enseignants/enseignés, influe peu sur le comportement, notamment pour des médecins en exercice dans le cadre de la formation continue (Davis *et al.*, 1999), et que l'enseignement par petits groupes amène le professionnel en formation à s'impliquer davantage en tentant de résoudre les problèmes par ses propres moyens, avec l'aide de l'enseignant, ce qui est un facteur important d'efficacité ^[26]. L'apprentissage par problèmes (APP) est une des formes les plus utilisées dans l'enseignement médical ; il semble que les internes ou médecins qui ont bénéficié de ce type d'enseignement au cours de leurs études médicales possèdent plus de capacités d'autoapprentissage par la suite ^{[28] [29] [30]}. Enfin, les ateliers interactifs faisant appel à l'audit et au *feed-back* semblent d'autant plus productifs que le niveau basique de connaissance sur le sujet est faible et que le niveau des échanges est élevé ^[31].

4.3.2. Les outils de la formation sont aujourd'hui très diversifiés. L'exposé oral didactique, parfois truffé d'expériences cliniques stimulantes pour l'apprenant ^[32], les supports papier, ou visuels (diaporamas, documents d'imageries ^[33] ou audiovisuels), les films, les CD-Rom et logiciels interactifs sont autant de ressources possibles.

La préparation par l'apprenant, avec l'aide de l'enseignant ou d'un tuteur, et l'utilisation pour son évaluation de dossiers documentaires inspirés du portfolio, associant connaissances prouvées, autoréflexion, graphiques, comptes-rendus de consultations, résultats d'études de suivi médical, documents d'iconographie, images fixes ou animées (films de courts métrages démontrant les conditions de travail), évaluation de pairs, bibliographies, questionnaires d'autoévaluation, pourraient être d'un intérêt tout particulier dans le cadre de la formation au suivi post-professionnel et plus généralement de la santé au travail ^{[34] [35] [36] [37]}.

4.4. L'organisation de la formation

4.4.1. Il n'y a pas, au total, de méthode ni d'outil idéal à imposer, et c'est la combinaison de différentes méthodes et de différents outils qui peut s'avérer la plus susceptible de répondre aux besoins ^{[38] [39]}. Il y a lieu par contre de recommander de ne pas laisser de telles combinaisons se développer au hasard, mais, dans une démarche d'évaluation permanente, de parvenir à constituer un ensemble cohérent, facilement actualisable, accessible à tous les professionnels, modulable qualitativement et quantitativement en fonction de leurs besoins et

pouvant être mis en œuvre par des équipes enseignantes décentralisées. Il est également recommandé de trouver les moyens administratifs et financiers d'organiser les sessions de telle sorte que plusieurs catégories de professionnels de santé et de santé au travail soient regroupées à l'occasion des sessions d'enseignement afin de favoriser le travail ultérieur en réseau et le développement d'une culture commune de prévention.

4.4.2. La formation doit être intégrée dans le programme national du SPP comme une de ses dimensions essentielles

Elle doit faire l'objet d'un protocole particulier mis au point, promu et contrôlé par un comité scientifique *ad hoc*, composé d'experts dans les disciplines impliquées et en pédagogie médicale. Ce protocole doit faire l'objet d'une évaluation régulière en termes de pertinence, de cohérence, de processus, de résultats et d'impact.

La constitution finale du programme, au-delà de ces propositions, doit être préparée par le groupe d'experts, œuvrant en interface avec des représentants des parties prenantes, en utilisant la technique des groupes focus ^[40] ^[41], qui devront également être conviés à participer à son évaluation.

4.4.3. Le financement de la formation peut être prévu dans les cadres réglementaires existant pour la formation continue des salariés, des médecins libéraux et salariés. Dans ce cas particulier des médecins, si leur libre choix des thèmes de formation demeure la règle, la formation sur le SPP doit être inscrite dans une liste de thèmes devant être privilégiés, considérés comme prioritaires, et donc incitatifs. Dans ce cas, des dispositions financières particulières doivent être mises en œuvre, comme le prévoit le rapport de l'IGAS sur la formation médicale continue et l'évaluation des pratiques professionnelles des médecins ^[41].

5. L'évaluation individuelle de la formation et la question de l'accréditation

5.1. Le développement professionnel continu (DPC) qui englobe désormais la formation médicale continue et l'évaluation des pratiques professionnelles est obligatoire pour les médecins. Les médecins exerçant des spécialités à risque sont de plus astreints à une procédure d'accréditation ^[43]. Le Conseil national du développement professionnel continu des médecins est en charge des orientations de la politique de DPC et émet des propositions sur la nature des obligations auxquelles sont assujettis les médecins. La HAS contribue à la réflexion de ce conseil et doit répertorier les domaines où la formation et l'évaluation des pratiques peuvent concourir à améliorer la qualité des soins ; elle fait un bilan annuel des réalisations et de leur impact sur les pratiques ^[42].

5.2. Il est recommandé, dans le cadre du développement professionnel continu, que le domaine du SPP soit considéré comme faisant l'objet d'un dispositif incitatif de validation offert à tous les médecins impliqués dans le dispositif ou pouvant l'être.

5.3. L'obligation d'avoir validé une formation SPP devrait concerner les médecins volontaires qui signaleraient leur engagement à y participer et qui bénéficieraient alors d'une habilitation pour le SPP. Il s'agirait des médecins des centres de consultation de pathologie professionnelle, des centres d'examens de santé, des pneumologues et des radiologues. Une procédure de validation des acquis de l'expérience serait mise en place pour les médecins ayant déjà une expérience personnelle du SPPA.

Ce processus d'habilitation serait obligatoire pour les radiologues, sur le mode de celui existant pour le dépistage du cancer du sein (contrôle de qualité – formation – nombre d'actes réalisés dans le cadre du SPP) ^[44].

Ce processus est différent de celui d'accréditation tel qu'il est actuellement défini pour l'exercice des spécialités à risque.

5.4. Pour les autres catégories de médecins, libéraux et salariés, il est recommandé qu'ils soient incités à valider les formations SPP, en s'appuyant sur leur caractère prioritaire. Il ne semble pas réaliste de prévoir pour eux le label d'habilitation.

5.5. Pour les autres catégories professionnelles devant bénéficier d'une formation, un processus incitatif de validation serait également proposé. Les techniciens des cabinets de radiologie habilités seraient soumis à l'obligation de formation.

6. Conclusion générale

- les professionnels de santé impliqués et pouvant être impliqués dans le suivi post-professionnel « amiante » doivent être formés ;
- la formation de ces professionnels doit être intégrée dans le programme national du SPP comme une de ses dimensions essentielles ;
- une approche pédagogique systématisée est nécessaire et doit être étudiée au plan national ;
- des objectifs prioritaires sont fixés et les modalités d'enseignement doivent être celles d'un ensemble cohérent, facilement actualisable en fonction de l'évaluation régulière qui en est faite et de l'évolution des connaissances. Cet ensemble doit être accessible à tous les professionnels, modulable qualitativement et quantitativement en fonction de leurs besoins et pouvoir être mis en œuvre par des équipes enseignantes décentralisées ;
- le financement de la formation doit s'insérer dans les dispositifs réglementaires de formations des professionnels libéraux et salariés et également bénéficier de mesures incitatives prioritaires ;
- un label d'habilitation SPP devrait être créé pour certaines catégories de médecins signalant leur engagement spécifique dans le processus ;
- la validation de la formation ne peut être rendue obligatoire pour tous ; elle ne peut être qu'incitative ;
- l'accréditation des radiologues n'est pas recommandée, mais un processus de conventionnement doit être prévu entre les cabinets de radiologie participants et l'organisme centralisé du SPPA sur le mode de celui existant pour le dépistage du cancer du sein.

Références bibliographiques

1. « Surveillance d'un groupe de retraités de l'amiante, intérêt épidémiologique », Letourneux M., Brochard P., Caillard J.-F., Raffaelli C., Fabre J., Boulier A., Leménager J., Brun J., Leboyer C. Archives des maladies professionnelles, 1986, 47, 7, 560-562.
2. Gosselin H. « Aptitude et inaptitude médicale au travail. Diagnostic et perspectives ». Rapport pour le ministre délégué à l'Emploi, au Travail et à l'Insertion professionnelle des jeunes. Janvier 2007.
3. Dellacherie C. « L'avenir de la Médecine du Travail », Avis et Rapports du Conseil économique et social, Les Éditions des Journaux officiels, Séance des 26 et 27 février 2008.
4. Aubain C., Péliissier R., De Saintignon P., Veyret J., Conso F., Frimat P. « Rapport n°2007-087 sur le bilan de réforme de la médecine du travail pour le ministre délégué à l'Emploi, au Travail et à l'Insertion professionnelle des jeunes ». Octobre 2007.
5. Haute Autorité de Santé. « Le dossier médical en santé au travail. Consensus formalisé ». Guide pratique. Saint-Denis-La-Plaine : HAS ; 2009.
6. Lejeune D. « La traçabilité des expositions professionnelles ». Inspection générale des affaires sociales. RM2008-108P. 2008.
7. Meyerowitz B.E., Sullivan C.D., Premeau C.L. « Reactions of asbestos-exposed workers to notification and screening ». Am J Ind Med. 1989;15(4):463-75.
8. Vierikko T., Kivisto S., Jarvenpaa R., Uitti J., Oksa P., Virtema P., Vehmas T. « Psychological impact of computed tomography screening for lung cancer and occupational pulmonary disease among asbestos-exposed workers ». Eur J Cancer Prev. 2009;18(3):203-6.
9. Maurel M., Stoufflet A., Thorel L., Berna V., Gislard A., Letourneux M., Pairon J.-C., Paris C. « Factors associated with cancer distress in the Asbestos Post-Exposure Survey. (APEXS) ». Am J Ind Med. 2009;52(4):288-96.
10. Rolland P., Carton M., Homère J., Nachtigal M., Imbernon E., Goldberg S. « Surveillance post-professionnelle : à la recherche des retraités ayant été exposés à des cancérigènes ». BEH. 2006(46-47):365-368.
11. « Suivi post-professionnel Amiante - Étude expérimentale ». Rapport final, février 2007.
12. « Surveillance post-professionnelle des salariés anciennement exposés à l'amiante ». Document d'information pour les radiologues, ministère des Affaires sociales, du Travail et de la Solidarité
www.sante.gouv.fr/amiante/ajouts/index.htm.
13. « Surveillance post-professionnelle des salariés anciennement exposés à l'amiante Document d'information pour les radiologues, ministère des Affaires sociales, du Travail et de la Solidarité
www.sante.gouv.fr/amiante/ajouts/index.htm.
14. « Guide de repérage des expositions à l'amiante par le médecin du travail ». Ministère des Affaires sociales, du Travail et de la Solidarité.
www.sante.gouv.fr/amiante/ajouts/index.htm.
15. Nachtigal M., Bonnaud S., Gaignon A., Serrano A., Carole C., Bonenfant S., Coste D., Lepinay P., Varsat B., Wadoux B., Goldberg M., Zins M., Carton M. « Suivi des retraités exposés à l'amiante ou aux poussières de bois pendant leur vie professionnelle : premier bilan de la phase pilote du projet Spirale ». Pratiques et Organisation des Soins. 2009;vol. 1:9-18.
16. De Raeve H., Verschakelen J.-A., Gevenois P.-A., Mahieu P., Moens G., Nemery B. « Observer variation in computed tomography of pleural lesions in subjects exposed to indoor asbestos ». Eur Respir J. 2001;17(5):916-21.
17. Ameille J., Mattei N., Laurent F., Letourneux M., Paris C., Clement A. et al. « Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure ». Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(12) :1352-7.
18. Matillon Y. « Modalités et conditions d'évaluation des compétences professionnelles et médicales ». Mars 2006. Rapport de mission remis au ministre de la Santé et des Solidarités.
19. Esptein R.-M. « Assessment in medical education ». N Engl J Med. 2007;356:4:387-396.
20. Jean P. « Pour une planification méthodique des activités de formation ». Pédagogie médicale 2001;2:101-107.
21. Giordan A. Apprendre !, Paris. Éditions Belin, 1998.
22. Bernard J.-L., Reyes P. « Apprendre, en médecine ». Pédagogie médicale 2001;2:163-

169 et 235-241.

23. Gehanno J.-F., Choudat D., Caillard J.-F. « Enseignement de la médecine du travail en deuxième cycle des études médicales en France ». Arch Mal Prof Env. 2005;66:313-317.

24. Debarre J., Berson C., Valenty M. « Programme de surveillance des maladies à caractère professionnel (MCP) en Poitou-Charentes - Résultats de l'année 2007 ». Rapport d'étude n°119 et plaquette. ORS Poitou-Charentes. Septembre 2008. 42 pages.

25. Cantillon P. « Teaching large groups ». BMJ. 2003;326:437-40.

26. Gordon J. « One to one teaching and feedback ». BMJ. 2003;326:543-5.

27. Jaques D. « Teaching small groups ». BMJ. 2003;326:492-4.

28. David T.-J, Dolmans D.-H., Patel L., Van der Vleuten C.-P. « Problem-based learning as an alternative to lecture-based continuing medical education. J R Soc Med. 1998;91:626-30.

29. Smits P.-B., Verbeek J.-H., de Buissonje C.-D. « Problem based learning in continuing medical education: a review of controlled evaluation studies. BMJ. 2002;324:153-6.

30. White M., Michaud G., Pachev G., Lirenman D., Kolenc A., FitzGerald J.-M., « Randomized trial of problem-based versus didactic seminars for disseminating evidence-based guidelines on asthma management to primary care physicians ». J Contin Educ Health Prof. 2004;24:237-43. White et al., 2004.

31. Jamtvedt G., Young J.-M., Kristoffersen D.-T., O'Brien M.-A., Oxman A.-D., « Does telling people what they have been doing change what they do? A systematic review of the effects of audit and feedback ». Qual Saf Health Care. 2006 Dec;15(6):433-6

32. Rosenthal R., Rubin D.-B. « Interpersonal expectancy effects: the first 345 studies ». Behav Brain Sci. 1978;3:388-415.

33. Beigelman-Aubry C., Ferretti G., Mompont D., Ameille J., Letourneux M., Frija J., et al. « Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante ». J Radiol. 2007;88(6):845-62.

34. Carraccio C., Englander R. « Evaluating competence using a portfolio: a literature

review and Web-based application to the ACGME competencies». Teach Learn Med. 2004;16:381-7.

35. Schuwirth L., van der Vleuten C. « Merging views on assessment ». Med Educ. 2004;38:1208-10.

36. Driessen E., van Tartwijk J., van der Vleuten C., Wass V. « Portfolios in medical education: why do they meet with mixed success? A systematic review ». Med Educ. 2007 Dec;41(12):1224-33.

37. Naccache N., Samson L., Jouquan J. « Le portfolio en éducation des sciences de la santé: un outil d'apprentissage, de développement professionnel et d'évaluation. Pédagogie médicale. 2006; 7:110-27.

38. Forsetlund L., Bjørndal A., Rashidian A., Jamtvedt G., O'Brien MA, Wolf F, Davis D, Odgaard-Jensen J, Oxman AD. Cochrane. « Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes ». Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD003030.

39. Marinopoulos S.-S., Dorman T., Ratanawongsa N., Wilson L.-M., Ashar B.-H., Magaziner J.-L., Miller R.-G., Thomas P.-A., Prokopowicz G.-P., Qayyum R., Bass E.-B. « Effectiveness of continuing medical education ». Evid Rep Technol Assess. 2007 Jan;(149).

40. Kitzinger J. « Qualitative research: introducing focus groups ». BMJ. 1995;311:299-302.

41. Gehanno J.-F. , Weber J., Conso F., Sobaszek A., Cantineau A., Sibert L., Caillard J.-F. « Détermination des besoins éducatifs des futurs médecins du travail par une méthode de groupes de discussion dirigée ». Arch Mal Prof Env. 2008;69:423-437.

42. Bras P.-L., Duhamel G. « Formation médicale continue et évaluation des pratiques professionnelles des médecins ». IGAS. Rapport n°RM2008-124P.

43. Décret n° 2006-909 du 21 juillet 2006 relatif à l'accréditation de la qualité de la pratique

professionnelle des médecins et des équipes médicales exerçant en établissements de santé.

44. Bernier M. « Rapport sur les résultats du dépistage du cancer du sein ». Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. 17 juin 2004.

4.5 Quels dispositifs d'information pour les travailleurs ayant été exposés professionnellement à l'amiante ?

Dr Marie PASCUAL

Médecin du travail

Service de santé au travail interentreprises AICAC

1. L'information : préalable essentiel au suivi médical après exposition à l'amiante

La première question à résoudre quand il s'agit de mettre en place une surveillance post-professionnelle après une exposition à l'amiante est celle de l'information.

Cette information est indispensable à l'exercice du libre choix, « éclairé » par la personne concernée. De sa qualité va dépendre l'efficacité du dispositif, l'adhésion des populations concernées et la prévention des éventuels effets négatifs du dépistage.

En effet, ce suivi est proposé aux salariés ou travailleurs ayant été exposés à l'amiante, il n'est pas obligatoire, et la personne doit pouvoir exercer son libre choix. Il importe donc qu'elle reçoive une information suffisante pour éclairer sa décision. Cette information doit être aussi complète que possible et répondre aux questions posées par les intéressés.

Donner cette information n'est pas chose facile :

- tout d'abord, parce qu'il s'agit d'aborder l'exposition à un risque cancérigène et cette question est d'emblée anxiogène ;
- ensuite, parce que le sujet est très souvent ignorant, ou très mal informé de l'exposition qu'il a subie. La première étape consiste donc souvent à établir avec lui la réalité de l'exposition, c'est-à-dire, dans de nombreux cas, à la lui révéler (ou la lui confirmer s'il s'en doutait sans avoir eu l'occasion d'en parler) ;
- enfin, parce qu'il s'agit d'une exposition professionnelle, donc liée au travail, et que le sentiment d'injustice est inévitable, majoré par le fait de l'apprendre après coup et d'en découvrir l'importance et la gravité après des années de surveillance médicale du travail sans prise en compte de l'exposition à l'amiante.

Cette situation est fréquente pour les salariés des PME-TPE, par exemple dans le secteur du bâtiment. L'expérience montre que de nombreux travailleurs des métiers du bâtiment, arrivant à 50 ans, n'ont jamais eu la possibilité de faire le point sur leurs expositions passées, à commencer par l'amiante.

La première étape de l'information est donc souvent un moment délicat. Il y a un paradoxe à proposer à des salariés qui n'ont pas été surveillés auparavant pour ce risque (ils n'ont pas bénéficié de la surveillance médicale renforcée qui aurait été nécessaire et obligatoire), « le choix » d'un suivi post-exposition ou post-professionnel.

Pour autant, le contexte de l'entretien médical, en santé au travail, ne permet guère à ces émotions de s'exprimer ouvertement ; il faut savoir délivrer l'information de façon progressive pour laisser au sujet le temps de s'approprier ce qui lui est dit, et savoir s'adapter à sa réaction. C'est pourquoi un seul entretien est souvent insuffisant, il faudra proposer d'en reparler.

2. Le contenu de l'information

2.1. L'exposition

Évoquer l'exposition, la rechercher, l'identifier : il est en général assez simple de repérer les situations exposant à l'amiante : métiers, secteurs d'activité, situations de travail, en tenant compte des périodes pendant lesquelles l'activité a été exercée.

Pour les travailleurs ayant changé d'activité, ayant travaillé en sous-traitance ou en contrats précaires la recherche est plus compliquée. C'est un travail de reconstitution du parcours professionnel qui demande du temps et la connaissance d'outils (référentiels, matrices emploi-exposition...).

Il est important de pouvoir **quantifier l'exposition**, même grossièrement : niveaux d'exposition, durée, fréquence, pics d'exposition... Car il faut pouvoir permettre à la personne de **se situer dans le risque** : c'est la première question qu'elle va se poser pour faire face à la menace de cancer que représente le fait d'avoir été exposé à l'amiante : quel risque j'ai d'avoir un cancer ?

Même si elle n'est pas exprimée, il est facile de constater, en anticipant la réponse, combien cette question est prégnante.

Il n'est pas satisfaisant de laisser la personne se débrouiller seule avec l'équation : « amiante = cancer ». Il faut l'aider à relativiser en lui donnant quelques repères chiffrés qui évaluent le « sur-risque » de cancer en fonction de l'exposition. Les calculs de risques relatifs établis par le rapport Inserm de 1996 ⁽¹⁾, en fonction de l'intensité de l'exposition et de la durée, fournissent un outil d'utilisation facile pour apporter une réponse beaucoup plus précise à une question aussi angoissante.

2.2. Les risques pour la santé

Il est important d'expliquer les différentes atteintes :

- la fibrose pleurale, pulmonaire ;
- le cancer de la plèvre ;
- le cancer du poumon

en précisant la fréquence des unes et des autres, la différence de gravité, et d'emblée distinguer les atteintes pleurales bénignes, les plus fréquentes et de loin les moins graves.

La question du tabac se pose en même temps que l'évocation du cancer broncho-pulmonaire. Il faut bien expliquer le rôle du tabac, la synergie avec l'amiante pour cette pathologie et l'absence de lien pour les autres.

Dans le souci de prévenir les effets psychologiques négatifs du message d'information, il faut donner en même temps qu'un élément négatif une ouverture vers une possibilité d'agir. Ainsi, l'explication concernant le tabac permet de rassurer le non-fumeur ; elle peut provoquer chez le fumeur une prise de conscience qui contribue à le motiver pour le sevrage tabagique.

Les examens utilisés pour dépister ces maladies

C'est aujourd'hui le scanner qui permet de faire un bilan beaucoup plus précis que la radiographie. Mais il faut respecter le protocole peu irradiant recommandé. Il faut aussi comprendre que, s'agissant du cancer, l'examen TDM renseigne pour le moment présent, mais pas pour ce qui se passera dans six mois, un an ou davantage. Le problème du cancer entraîne la question de la périodicité des examens. Il est nécessaire d'insister d'emblée sur la vigilance quant aux symptômes d'alerte.

2.3. Le bénéfice médical

Le bénéfice médical de ce dépistage n'est pour l'instant pas démontré. Même s'il est difficile d'admettre qu'on puisse ne rien gagner à intervenir sur une tumeur avant qu'elle ait provoqué le moindre symptôme, il faut relativiser l'intérêt, au plan collectif, de rechercher systématiquement de façon rapprochée un cancer, en utilisant un moyen diagnostique lui aussi cancérigène.

À ce stade de l'information, il faut bien insister sur le fait que le bilan vise avant tout à mettre en évidence les lésions bénignes. Les lésions pleurales bénignes ne justifient aucun traitement, la fibrose pulmonaire à un stade infraclinique non plus. Mais le bénéfice est social.

2.4. Le bénéfice social

Le premier bénéfice est de savoir :

- qu'on a été exposé à l'amiante et quel a été le degré de cette exposition ;
- qu'on a droit à un suivi médical spécifique ;

- qu'on peut avoir accès à d'autres informations, à des structures spécialisées, à des associations ;
- qu'il est important d'être vigilant à l'égard du risque accru de cancer.

Si le dépistage révèle une maladie liée à l'amiante, celle-ci sera reconnue en **maladie professionnelle et indemnisée** par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante. Pour les salariés encore en activité, la reconnaissance d'une maladie liée à l'amiante ouvre droit à une **allocation de cessation d'activité**, c'est-à-dire à un équivalent de départ à la retraite anticipé, dès l'âge de 50 ans.

Cet avantage social est majeur pour les catégories de salariés concernées par les expositions à l'amiante : BTP, ouvriers industriels, ouvriers de maintenance...

Le bénéfice social collectif mérite d'être abordé au cours d'un entretien d'information, pour deux raisons :

- la participation des individus à ce suivi permet de collecter des informations sur les atteintes liées à l'utilisation de l'amiante et de rassembler des connaissances épidémiologiques ;
- il est utile d'expliquer que le dispositif proposé aujourd'hui aux personnes ayant été exposées à l'amiante résulte d'une mobilisation collective dans laquelle le rôle des associations de victimes a été déterminant.

C'est le meilleur argument pour convaincre le porteur de plaques pleurales qu'il n'est pas atteint d'une maladie grave, même si l'indemnisation qui lui est accordée est importante au regard de ce que perçoivent habituellement les victimes d'accident du travail et de maladies professionnelles. C'est bien la mobilisation des victimes et leur action revendicative qui est à l'origine de la reconnaissance du préjudice d'avoir été exposé à un cancérogène dont témoigne l'atteinte pleurale, et à son indemnisation.

Donner ces éléments d'analyse lors de l'information offre des outils qui aident à se protéger de l'angoisse de la maladie grave, en permettant de s'inscrire dans une dimension collective.

2.5. La surveillance ultérieure et la question du cancer

Que peut-il se passer à la suite du bilan ?

Au-delà de l'existence ou non de lésions pleurales bénignes, c'est bien sûr la question du cancer qui va peser sur les suites du bilan effectué dans le cadre du suivi post-exposition.

La découverte de nodules implique une surveillance dont les modalités sont à expliquer dès le résultat du scanner. Les éléments qui justifient ces modalités doivent être communiqués au patient et les protocoles, clairement établis. La marge d'incertitude sur le type de surveillance à appliquer plaide pour la mise en débat de ces protocoles, de façon évolutive, au sein de la communauté médicale, en y associant les représentants des victimes.

D'autres anomalies peuvent également être découvertes et doivent être expliquées, en particulier en ce qui concerne l'absence de lien avec l'amiante, pour éviter l'installation d'un doute, toujours facteur d'angoisse.

Quelle périodicité pour les bilans ultérieurs ?

Cette question fait difficulté.

Les personnes qui souhaitent bénéficier d'un suivi régulier demandent fréquemment des bilans rapprochés. C'est encore la crainte du cancer qui explique cette attitude. Quel que soit le protocole proposé, l'information devra apporter les éléments de décision qui en justifient le choix.

L'importance de la qualité de l'information et la complexité des questions à aborder impliquent que cette information ne se limite pas à une brochure ni même à un seul entretien.

Les différentes étapes du suivi médical après exposition à l'amiante nécessitent à chaque fois une attention particulière à l'information dispensée, de façon à sauvegarder le libre arbitre du sujet par rapport au choix de faire ou non les examens et à prévenir les effets négatifs sur la qualité de sa vie au quotidien

3. Les outils et le dispositif

3.1. Les documents d'information

De nombreuses plaquettes d'information et brochures ont été réalisées par les caisses d'assurance maladie, les associations ⁽¹²⁾, les services d'inspection médicale du travail. Une plaquette proposée par les associations de victimes a été validée à l'occasion des expérimentations pilotes.

L'intérêt de ce type de document est évident pour diffuser largement l'information de base et orienter les personnes qui se reconnaissent concernées vers les structures spécialisées et les associations susceptibles de les renseigner et de les aider.

D'autres supports existent sur des sites spécialisés (associations, organismes de protection sociale...).

On pourrait proposer de préparer quelques documents synthétiques, correspondant à différents niveaux d'information, et qui seraient facilement accessibles par l'intermédiaire des médecins traitants, les services de santé au travail, les caisses de sécurité sociale...

Il y a cependant très peu de documents accessibles directement au public qui permettent d'apprécier l'augmentation du risque de cancer en fonction du niveau d'exposition. Il serait intéressant de mettre à la disposition des personnes des documents donnant des éléments de compréhension sur les niveaux d'exposition et les excès de cancers correspondants.

3.2. Les consultations spécialisées

Néanmoins, l'information ne peut se résumer à ces outils : l'entretien avec un professionnel est indispensable. Le dispositif de suivi médical des personnes ayant été professionnellement exposées à l'amiante doit s'appuyer sur un réseau de professionnels, au premier rang desquels les spécialistes en santé au travail. Ce dispositif doit assurer la continuité entre le suivi post-exposition et le suivi post-professionnel. En effet, la cohérence de la surveillance médicale du travail et du suivi post-professionnel devrait être un gage d'efficacité pour l'action en retour sur la prévention. Faute d'avoir su, dans le passé, assurer la surveillance médicale de la majorité des travailleurs exposés à l'amiante, les services de santé au travail doivent aujourd'hui assumer le suivi post-exposition, et s'engager dans le travail de reconstitution des expositions, au-delà de l'amiante. Ce travail aura forcément un impact sur les programmes de repérage des situations à risques et les actions de prévention qui doivent être mises en place aujourd'hui par les équipes pluridisciplinaires de santé au travail.

3.2.1. Le bilan de 50 ans en santé au travail

Ce bilan est indispensable pour l'application du bénéfice social très important que constitue l'ACAATA (allocation de cessation anticipée d'activité des travailleurs de l'amiante).

Il a été proposé par la conférence de consensus de 1999.

Il correspond aux orientations actuelles préconisées par de nombreux rapports et recommandations pour la réorganisation de la santé au travail (rapports Gosselin, IGAS-Frimat-Conso, avis du CES) ^(7, 8, 9).

Il a été officialisé tout récemment dans le code rural pour les salariés relevant de la MSA (décret du 30 décembre 2008, arrêté du 5 juin 2009) ⁽¹¹⁾.

Cette étape paraît s'imposer dans la logique de l'exigence de traçabilité des expositions. Pour autant la pratique actuelle des services de santé au travail, avec l'éparpillement de la surveillance médicale peu compatible avec un suivi longitudinal des salariés et des visites médicales encore centrées sur la notion d'aptitude, est très loin d'assumer cette mission.

3.2.2. À défaut de bilan de 50 ans, le bilan de fin de carrière

Ce bilan a le même objectif que le bilan de 50 ans. Il doit permettre de faire la reconstitution des expositions, en principe de la finaliser, et de délivrer les attestations d'exposition correspondantes, avec les renseignements utiles pour accéder au suivi post-professionnel.

Ce bilan est l'occasion de vérifier l'information qu'a reçu le salarié et si besoin de la donner ou de la compléter.

En dehors de quelques grandes entreprises, l'organisation actuelle des services de santé au travail ne permet pas de réaliser ces bilans. Pourtant, le médecin du travail est le mieux placé pour remplir ce rôle, par la connaissance qu'il a des postes de travail et des liens entre travail et santé.

Il est indispensable d'obtenir les dispositions réglementaires qui permettront de modifier l'activité des SST afin qu'ils assument réellement leurs missions.

3.2.3. L'organisation du suivi post-professionnel des retraités, inactifs et chômeurs doit s'articuler autour de consultations spécialisées

Les dispositifs d'expérimentation mis en place au début de la décennie 2000 ^(2, 3), les études Espaces, Spirale et Espri ^(4, 5, 6) montrent la nécessité de confier l'expertise de l'exposition à des professionnels spécialement formés (consultations de pathologie professionnelle, centres d'examens de santé...).

Il convient d'organiser le dispositif de suivi post-professionnel autour de ces pôles de compétences afin :

- d'assurer la qualité de l'évaluation de l'exposition pour les salariés qui n'ont pas bénéficié d'un bilan de fin de carrière ;
- de garantir le respect du protocole d'examen (techniques d'imagerie, critères de lecture...);
- de permettre les bilans épidémiologiques et le suivi du dispositif.

4. La question du retentissement psychologique

Avoir été exposé à l'amiante, devoir subir des examens médicaux, représente indiscutablement une contrainte psychologique, qui sera assumée de façon variable selon les sujets. Les quelques études réalisées indiquent que cette difficulté n'est pas insurmontable et que d'autres aspects de la prise en charge peuvent avoir au contraire un effet rassurant ⁽¹⁰⁾.

Si on ne peut pas supprimer l'angoisse de la menace d'une maladie grave, il est cependant possible de la soulager en écoutant les personnes, et en apportant des réponses à leurs questions.

Il est sans doute nécessaire dans certains cas de proposer une aide psychologique, ne serait-ce que pour la possibilité d'échanger avec d'autres dans un groupe de paroles.

Enfin, il faut souligner l'importance de la dimension collective de ces questions et insister sur le rôle important du soutien social que peuvent apporter les associations de victimes.

En conclusion

Le suivi post-exposition à l'amiante s'inscrit dans un contexte médico-social difficile du fait de l'ampleur du drame de l'amiante et des carences qu'il a révélées dans le système de prévention des risques professionnels.

L'information des travailleurs en est l'élément le plus important.

Elle doit permettre à la personne :

- de connaître le mieux possible sa situation à l'égard de cette exposition, de ses risques, des possibilités de surveillance ;
- de décider en toute connaissance de cause si elle veut bénéficier du suivi médical.

Elle doit s'appuyer sur une organisation structurée, qui facilite les échanges entre les différents acteurs.

La qualité de l'information détermine aussi l'efficacité du dispositif.

Références bibliographiques

- 1- « Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante ». Expertise collective. Inserm. Éditions Inserm 1997.
- 2- « Suivi post-professionnel Amiante - Étude expérimentale ». Rapport final, février 2007.
- 3- Brochard P., Paris C., Letourneux M., Schorlé E., Ameille J., Chamming's S., Pairon J.C., « Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante : quelle stratégie de surveillance médicale en France ? », BEH 41-42, 23/10/07, 358-360.
- 4- Imbernon E, Goldberg M, Spyckerelle Y et al., Enquête pilote ESPACES : « identification et suivi médical post-professionnel des salariés retraités ayant été exposés à l'amiante. Place et rôle des centres d'examen de la santé des CPAM ». Avril 2001, Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire.
- 5- Spirale, « Surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés ». Rapport intermédiaire de la phase pilote (2^e vague), Inserm Unité 687, juin 2009.
- 6- Rolland P., Homere J., « Programme de surveillance post-professionnelle des artisans ayant été exposés à l'amiante (ESPRI) ». Rapport intermédiaire de la phase pilote. Période septembre 2005 – INVS, février 2007.
7. Dellacherie C., « L'avenir de la médecine du travail, avis et rapports du Conseil économique et social », Les Éditions des Journaux officiels, Séance des 26 et 27 février 2008.
- 8- Gosselin H., « Aptitude et inaptitude médicale au travail : critiques et perspectives, rapport pour le ministre délégué à l'Emploi, au Travail et à l'Insertion professionnelle des jeunes », janvier 2007.
- 9- Aubin C., Pelissier R., De Saintignon P., Conso F., Frimat P., « Rapport sur le bilan de la réforme de la médecine du travail ». IGAS. Octobre 2007.
- 10- Maurel M., Berna V., Letourneux M, Paris C., « Exposition professionnelle ancienne à l'amiante. Conséquences psychologiques de la surveillance médicale et de l'information sur les risques pour la santé ». Arch Mal Prof Env. 2006; 67: 7-13.
- 11- Arrêté du 5 juin 2009 fixant le modèle du document consignnant le bilan d'exposition à des risques professionnels prévu à l'article R.717-23 du code rural.
- 12- Amiante. Guide pratique. Addeva 93.

Analyse de la littérature

1 Recherche documentaire

1.1 Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise, française.

Elle a consisté pour l'essentiel à actualiser les données de la Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante de janvier 1999.

Elle a porté sur la période de janvier 1998 à décembre 2009. Une veille est réalisée en continu.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- les sites internet des organismes compétents dans le domaine dont la liste figure ci-dessous.

Cette recherche a été complétée par les références citées dans les documents analysés.

1.2 Résultats

Nombre références identifiées : 649

Nombres de références analysées : 249

Nombre de références retenues : 123 articles analysés dans les tableaux de synthèse de la littérature.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées ci-dessous.

1.3 Stratégie de recherche documentaire

1.3.1 Base de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans la base Medline est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus du thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études lorsque nécessaire.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans Medline, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes ou types de d'études.

Type d'étude/sujet	Période	Nombre de références
Recommandations	01/1998-12/2009	31
Étape 1 "Asbestos"[Mesh] OR "Asbestos"[title/abstract] ET Étape 2 "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline "[Publication Type] OR "Practice Guideline "[Publication Type] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH "[Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH]		
Revue systématique	01/1998-12/2009	15
Étape 1 ET Étape 3 "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[title]		
Études de cohortes	01/1998-12/2009	149
Étape 4 ("Asbestos"[Mesh] OR "Asbestos"[title/abstract]) AND ("Occupational Exposure"[Mesh] OR "Occupational Diseases"[Mesh] OR "Occupational Health"[Mesh]) ET Étape 5 "Cohort Studies"[MeSH] OR "Longitudinal Studies"[MeSH] OR "Prospective Studies"[MeSH] OR "Follow-Up Studies"[MeSH]		
Études cas-témoins	01/1998-12/2009	153
Étape 4 ET Étape 6 "Case-Control Studies"[Mesh]		
Fibroscopie bronchique	01/1998-12/2009	10
Étape 1 ET Étape 7 "Bronchoscopy"		
Radiographie pulmonaire	01/1998-12/2009	112
Étape 1 ET Étape 8 "Radiography"[Mesh] OR "Radiography, Thoracic"[Mesh] OR "Asbestosis/radiography"[Mesh]		
Scanner	01/1998-12/2009	94
Étape 1 ET Étape 9 "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR "Computed Tomography "		
IRM	sans limite	20
Étape 1 ET Étape 10 "Magnetic resonance imaging"		

TEP		sans limite	20
Étape 1			
ET			
Étape 11	(Positron-Emission Tomography[MeSH] OR "Tomography, Emission-Computed "[MESH] OR PET OR "Positron Emission Tomography")		
Epreuves fonctionnelles respiratoires		01/1998-12/2009	64
Étape 1			
ET			
Étape 12	"Respiratory Function Tests"[Mesh]		
Marqueurs biologiques		01/1998-12/2009	76
Étape 1			
ET			
Étape 13	"Biological Markers"[Mesh] OR Marker* OR Biomarker*		
Lavage broncho-alvéolaire		01/1998-12/2009	27
Étape 1			
ET			
Étape 14	"Bronchoalveolar Lavage Fluid"[Mesh]		

1.3.2 Sites consultés

AFSSET : www.afsset.fr/
 ACCP : www.chestnet.org/
 Assemblée nationale : www.assemblee-nationale.fr
 Bibliothèque des rapports publics : www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports/index.shtml
British Thoracic Society: <http://www.brit-thoracic.org.uk/>
 CIRC/IARC : www.iarc.fr/
 CISMEF : www.cismef.org/
 CNAMTS : www.ameli.fr/
 CNAMTS Risques professionnels : www.risquesprofessionnels.ameli.fr/
 INCA : www.e-cancer.fr/
 INRS : www.inrs.fr/
 INVS : www.invs.sante.fr/
 EUROGIP : www.eurogip.fr
European Respiratory Society: <http://dev.ersnet.org/>
 FIVA : www.fiva.fr/
Institute of Medicine / National academic press: www.nap.edu/
 Ministère de la santé et des sports : www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/
National Guideline Clearinghouse: www.guideline.gov/
 NCI/NIH : www.cancer.gov/
 SFR : www.sfrnet.org/
 SPIRALE : www.spirale.rppc.fr/
 SPLF : www.splf.org/s/
 STMF/FFST : www.federationsantetravail.org/

2 Tableaux de synthèse de la littérature

2.1 Lexique

AUC	Aire sous la courbe ROC
CARET	<i>β-carotene and retinol efficacy trial</i>
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CBP	Cancer broncho-pulmonaire
CPT	Capacité pulmonaire totale
CV	Capacité vitale
CES	Centre d'examens de santé
CDET	<i>Coincidence Detection Emission Tomography</i>
DEM75	Débit expiratoire maximal à 75 % de l'expiration
DEM25-75	Débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de l'expiration
f/cc-années	Fibres par centimètre cube cumulées en années
f/ml-années	Fibres par millilitre cumulées en années
FIP	Fibrose idiopathique diffuse
FDG	Fluorodesoxyglucose
FGF	Fibroblast growth facteur
HGF	Hepatocyte growth factor
HRCT	<i>High resolution computed chest tomography</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IEC	Indice cumulé d'exposition
ILO	International labour Office
Il-6	Interleukine-6
K	Kappa
LR	Life time risque (LR=OR x A÷ B; A est le risque prévu de mésothéliome chez les hommes britanniques nés en 1940 et B est le risque moyen chez les hommes témoins)
MEE	Matrice emploi-exposition
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>
MPF	Mégacaryotype potentiating factor
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NAMSP	<i>Navy asbestos Medical Surveillance Program</i>
NS	Non significatif
NSIP	<i>Nonspecific interstitial pneumonia</i>
8OHdG	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Paquets-années
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>

RP	Radiographie pulmonaire
Se	Sensibilité
SIR	<i>Standard incidence ratio</i>
Sp	Spécificité
SMRP	<i>Soluble mesothelin-related peptide</i>
SMR	Ratio standardisé de mortalité
SUV	<i>Standardized uptake values</i>
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
TLCO	Transfert du monoxyde de carbone
UIP	<i>Usual interstitial pneumonia</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VEMS	Volume expiré maximal en 1 seconde

2.2 Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante - Recommandations publiées entre 1999 et 2009

	Type d'étude	Objectif des recommandations	Recommandations
American College of Chest Physicians, 2009 (24)	<p>Consensus d'experts formalisé (méthode Delphi à 3 tours) de l'<i>American College of Chest Physicians</i></p> <p>Questionnaire envoyé par Internet à 71 experts sélectionnés sur la base de leurs publications identifiées dans Pubmed</p> <p>Utilisation d'une échelle de Likert à 11 degrés.</p>	Diagnostic et critères d'évaluation des pathologies en relation avec l'asbestose	<p>Obtention d'un consensus pour 23 propositions parmi 32 concernant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conséquences respiratoires de l'exposition à l'amiante et la reconnaissance professionnelle de l'asbestose - les images radiologiques - les outils diagnostiques et leurs performances notamment le scanner - les aspects fonctionnels respiratoires
<p>Beigelman-Aubry et al., 2007 (31)</p> <p>Beigelman-Aubry et al., 2007 (32)</p>	<p>Avis d'experts</p> <p>Méthodologie d'élaboration non décrite</p>	Recommandations techniques sur le scanner thoracique et recommandations pour l'interprétation des anomalies parenchymateuses et pleurales liées à l'amiante	<ul style="list-style-type: none"> • Recommandations techniques : <ul style="list-style-type: none"> - scanner volumique d'au moins 16 coupes - inspiration profonde puis apnée - acquisition volumique - en décubitus - si anomalies parenchymateuses ou pleurales en décubitus : faire une acquisition spiralée focalisée en procubitus à la même dose - paramètres d'acquisition : 120 à 140 KV, équivalent au poids de la valeur de mAs, épaisseur maximale de 1,5 mm - la reconstruction se fera en coupes (sub)millimétriques pour interstitium et de 2 à 5 mm jointives pour la recherche de nodules - double fenêtrage : médiastinal avec un filtre favorisant la résolution en densité et parenchymateux avec un filtre favorisant la résolution spatiale • Recommandations concernant l'interprétation : <ul style="list-style-type: none"> - analyse de l'interstitium sur des coupes en fenêtrage parenchymateuse d'épaisseur millimétrique - analyse des images pleurales sur des coupes en fenêtrage médiastinale et parenchymateuse d'épaisseur millimétrique ou infra-millimétrique, au minimum dans le plan axial et en cas de doute sur des reconstructions multiplanaires
American Thoracic Society, 2004 (25)	<p>Avis d'un groupe d'experts de l'<i>American Thoracic Society</i></p> <p>Méthodologie d'élaboration non décrite</p>	<p>Actualisation du consensus d'experts de 1986</p> <p>Recommandations concernant le diagnostic et le traitement des affections non cancéreuses liées à l'asbestose</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asbestose : une RP mettant en évidence une profusion d'opacités irrégulières > ILO 1/0 avec la notion d'une exposition significative à l'amiante est suffisante au diagnostic d'asbestose • Surveillance :

			<ul style="list-style-type: none">- bilan initial pour tous les patients ayant une histoire d'exposition certaine ou possible significative à l'amiante : RP + spirométrie + mesure de la diffusion pulmonaire +/- d'autres tests respiratoires en fonction des indications cliniques- la surveillance des personnes avec une histoire d'exposition à l'amiante remontant à plus de 10 ans mais sans manifestation de maladie se fait par RP et étude de la fonction respiratoire tous les 3 à 5 ans- pas de surveillance périodique recommandée pour le dépistage du mésothéliome et du cancer pulmonaire- recommandation du dépistage du cancer du côlon après l'âge de 50 ans. - Pas de dépistage pour les autres cancers (larynx, pancréas, estomac, œsophage)
--	--	--	---

2.3 Exposition à l'amiante et pathologies respiratoires liées à l'amiante - Méta-analyses publiées entre 1999 et 2009

Auteur	Type d'étude	Objectif de l'étude	Population	Résultats
Wraith et Mengersen, 2007 (248)	Méta-analyse de cohortes et de cas-témoins	Évaluation de l'interaction entre tabagisme et exposition à l'amiante sur le risque de cancer du poumon	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion de 18 études épidémiologiques (8 cohortes + 10 études cas-témoins) citées par 2 revues systématiques de Lee et Liddell confirmée par recherche sur Medline sur la période 1966-2004 - Type d'exposition variable - Durée du suivi des cohortes : 3 à 42 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Effet supérieur à un simple effet additif : 1,74 (IC 95 % 1,13-21,70) en analyse univariée 1,94 (IC 95 % 1,29 - 2,84) en analyse multivariée • Effet inférieur à un effet multiplicateur : 0,86 (IC 95 % 0,52-1,41) en analyse univariée 0,83 (IC 95 % 0,46-1,40) en analyse multivariée • 40 % des cas de cancer du poumon liés à une interaction entre les 2 cancérogènes
Goodman et al., 2004 (88)	Méta-analyse d'études cas-témoins et de cohortes sélectionnées sur des critères de qualité méthodologique	Évaluer le risque de mésothéliome et de cancer du poumon chez les travailleurs automobiles	<p>Des mécaniciens automobiles ou de réparation de freins</p> <p>Pour les mésothéliomes : 11 études identifiées - 7 études cas-témoins sélectionnées méthodologiquement correctes (n = 4) ou avec peu de défauts méthodologiques (n = 3)</p> <p>Pour le cancer du poumon 22 études identifiées : analyse de 4 études de bonne qualité (2 cohortes, 2 études cas-témoins) et de 5 études de qualité moyenne (2 cohortes – 3 études cas-témoins)</p> <p>Ajustement sur le tabagisme pour le cancer du poumon</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de mésothéliome : <ul style="list-style-type: none"> - études de bonne qualité RR = 0,92 (IC 95 % 0,55-1,56) - études de qualité moyenne RR 0,81 (IC 95 % 0,52-1,28) • Risque de cancer du poumon : <ul style="list-style-type: none"> - études de bonne qualité RR 1,07 (IC 95 % 0,88-1,31) - études de qualité moyenne RR 1,17 (IC 95 % 1,01-1,36) - études avec ajustement sur le tabagisme (n = 6) RR 1,09 (IC 95 % 0,92-1,28) - études de cohortes (n = 3) R = 1,16 (IC 95 % 1,00-1,34)
Hodgson et Darnton, 2000 (100)	Analyse de 17 publications (21 cohortes) extraites des rapports de Doll et Peto (1985), de l' <i>Health Effects Institute</i> (1999), et de l'Inserm (1996)	Évaluer le risque spécifique de mésothéliome et de cancer du poumon en fonction du type de fibre d'amiante et de l'exposition cumulée	Très variable quant à : <ul style="list-style-type: none"> - l'origine géographique, - la nature des fibres : chrysotile seul dans 6 cohortes, amosite seule dans 2 cohortes, crocidolite seule dans 3 cohortes, les 3 types de fibres dans 3 cohortes, chrysotile et crocidolite associés dans 3 cohortes, chrysotile et amosite associés dans 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour le mésothéliome, le ratio de risque spécifique est, en cotant 1 pour le chrysotile, 100 pour l'amosite et 500 pour le crocidolite • Pour le cancer du poumon, le ratio de risque spécifique est, en cotant 1 pour le chrysotile (0,1 % à 0,5 % de risque de cancer pulmonaire), 10 pour l'amosite et 50 pour le

			<p>2 cohortes, - la profession exposée - l'exposition cumulée moyenne (22 f/ml.années à 750 f/ml.années)</p>	<p>crocidolite - Il semble y avoir une relation linéaire entre l'exposition cumulée et le risque de cancer pulmonaire ou de mésothéliome - L'excès de mortalité liée à un mésothéliome est respectivement de 0,5, 0,01 et 0,001 pour le crocidolite, l'amosite et la chrysotile pour une exposition cumulée de 10 f/ml.années - L'excès de mortalité liée à un cancer du poumon est de 5 % par f/ml.années de crocidolite ou d'amosite, inférieur à 0,5 % par f/ml.années pour le chrysotile</p>
Goodman et al., 1999 (87)	Méta-analyse de cohortes	Évaluer le niveau d'association entre l'exposition à l'amiante et le cancer du poumon et des cancers d'autres localisations et le taux de mortalité	<p>- 69 cohortes identifiées par une recherche Medline (publiées entre 1967 et 1997) contenant l'information sur le taux de mortalité standardisé (SMRs) - 129 à 135 000 travailleurs d'origine géographique différente (Europe 61 % - USA 32 %) et aux métiers différents - la durée du suivi varie de 3 à 50 ans</p>	<p>Globalement peu de différence si temps de latence inférieur ou égal à 10 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du poumon (37 cohortes) - en moyenne SMR 163 (IC 95 % 151-169) - dans les usines de produits manufacturés : SMR 192 (IC 95 % 179-209) - dans les cimenteries : SMR 170 (IC 95 % 156-185) - dans les mines : SMR 135 (IC 95 % 124-146) • Cancer du larynx (4 cohortes) : SMR 157 (IC 95 % 92-245) • Cancers gastro-intestinaux, cancer du rein et de la vessie, cancers lymphatiques et des organes hématopoïétiques : SMR non significatif
Erren et al., 1999 (75)	Méta-analyse de cohortes et de cas-témoins	Évaluation de l'interaction entre tabagisme et exposition à l'amiante sur le risque de cancer du poumon	<p>- 12 études épidémiologiques permettant de calculer le risque relatif du cancer du poumon, identifiées par Medline (pour la période de 1966-1996), sélectionnées parmi 3 revues et 17 publications - exclusion des anciens fumeurs, des fumeurs de pipe ou de cigare - 5 cohortes suivies pendant une période de 10 à 16 ans</p>	<p>- Mise en évidence d'un effet synergique de l'amiante et du tabac dans la survenue d'un cancer du poumon</p> <p>- la majoration du risque lié au tabac est de 1,64 (IC 95 % 1,33-2,03) ce qui correspond à une proposition de risque attribuable à la synergie amiante-tabac de 33 % (IC 22 %-45 %)</p>

2.4 Pathologies respiratoires liées à l'amiante - Épidémiologie française

	Type d'étude	Objectif de l'étude	Population	Résultats
Le Stang et al., 2009 (127)	Longitudinale France	Évolution des cancers de la plèvre dont le mésothéliome en France entre 1980 et 2005 par l'estimation de l'incidence et de la mortalité	Cas de mésothéliomes pleuraux identifiés par les 11 registres (Francim) et le programme national de surveillance du mésothéliome sur 21 départements	<ul style="list-style-type: none"> - l'incidence des cancers pleuraux diminue chez l'homme depuis 2000 (- 3.4 %) et continue d'augmenter chez la femme (+ 1.8 %) - l'incidence du cancer de la plèvre en 2005 est chez l'homme de 1.2 cas/100 000 personnes-année et chez la femme de 0.4/100 000 personnes-année - l'incidence du mésothéliome en 2005 est chez l'homme de 0.93 cas/100 000 personnes-année et chez la femme de 0.29/100 000 personnes-année - la proportion de mésothéliomes par rapport à l'ensemble des cancers pleuraux entre 1998 et 2003 est de 88 % chez l'homme et 86 % chez la femme
Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, 2009 (48)	Bilan du risque ATMP. Exercice 2008. Direction des Risques professionnels, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), 2009		Régime général	<p>Diminution des maladies professionnelles liées à l'amiante depuis 2006.</p> <ul style="list-style-type: none"> - tableau 30 : 5 864 en 2006 et 4 597 en 2008 - tableau 30 bis : 956 en 2007 et 914 en 2008
Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante, 2009 (79)	Rapport Fiva 2008		Tous régimes	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{re} année de baisse des nouvelles demandes d'indemnisation Fiva depuis 2007 passant de 10 771 à 6 563 en 2008 - 13.4 % des victimes de l'amiante ont choisi de s'adresser aux juridictions plutôt qu'au Fiva, chiffre qui reste relativement stable - 80.8 % sont déjà reconnus en maladie professionnelle - 10.8 % sont des maladies valant justification de l'exposition à l'amiante - 8.4 % d'autres situations où l'affection n'est pas reconnue en maladie professionnelle et qui n'est pas spécifique de l'amiante - 69.9 % des dossiers renseignés concernent les plaques et

				<p>épaississements pleuraux, 17.6 % des cancers broncho-pulmonaires, 8,4 % des mésothéliomes et 4.1 % des asbestoses</p> <p>- âge moyen au moment du diagnostic est de 63.5 ans</p>
Goldberg et al., 2006 (85)	<p>Transversale</p> <p>France</p>	<p>Estimer l'incidence du mésothéliome et la proportion attribuable à l'amiante</p>	<p>Estimation à partir des mésothéliomes de 21 départements en 1998</p>	<p>- incidence estimée du mésothéliome est entre 660 et 761 cas par an</p> <p>- le sexe ratio homme/femme est de 4.2</p> <p>- la proportion attribuable à l'amiante est chez l'homme de 83.2 % et chez la femme de 38.4 %</p> <p>- 62 % de mésothéliomes liés à l'amiante ont une origine professionnelle (dont 91 % ont été indemnisés)</p>
Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, 2006 (47)	<p>Statistiques trimestrielles des maladies professionnelles constatées en 2005 et 2006</p> <p>www.risquesprofessionnels.ameli.fr</p>		<p>Régime général</p>	<p>Plaques pleurales : 3 627 en 2006 contre 4 765 en 2005</p> <p>Cancers broncho-pulmonaires : 940 en 2006 contre 1 175 en 2005</p> <p>Mésothéliomes pleuraux : 312 en 2006 et 351 en 2007</p>
Eurogip, 2006 (76)	<p>Rapport d'enquête Eurogip</p> <p>13 pays européens</p>			<p>La France a en 2000 le plus grand nombre de cancers du poumon dus à l'amiante (3.3 pour 100 000 assurés) et de plaques pleurales (14.27 pour 100 000 assurés) par rapport aux autres pays</p>

2.5 Pathologies respiratoires liées à l'amiante - Épidémiologie internationale (non française)

	Type d'étude	Objectif de l'étude - Méthode	Population	Résultats
Rake et al. 2009 (196)	Cas-témoins Angleterre	Estimer le risque de mésothéliome et le nombre de cas causés par des expositions professionnelles et environnementales spécifiques Interviews téléphoniques	- 622 mésothéliomes 82,3 % d'hommes - 1 420 contrôles	<ul style="list-style-type: none"> • Expositions professionnelles : <ul style="list-style-type: none"> - OR des charpentiers : 36 (19.2-67.3) - augmentation de OR quand 1^{re} exposition avant 20 ans. - augmentation de l'OR avec la durée d'exposition avant l'âge de 30 ans mais pas avec la durée après l'âge de 30 ans - avoir exercé le métier de charpentier ≥ 10 ans avant l'âge de 30 ans: (OR 50.0, LR 5.9 %) • Expositions extra-professionnelles : <ul style="list-style-type: none"> - OR : 2.0 (1.3-3.2) de vivre avant l'âge de 30 ans avec travailleur potentiellement exposé • FRACTION ATTRIBUABLE : <ul style="list-style-type: none"> - professionnelle : 85 % chez les hommes et 22 % chez les femmes - Vivre avant l'âge de 30 ans avec travailleur à haut risque : 1.3 % chez les hommes et 16 % chez les femmes
Pira et al., 2009 (192)	Suivi de cohorte Italie	Fournir des informations sur la mortalité par cancer entre autres dans une cohorte d'anciens mineurs de chrysotile suivie jusqu'en 2003	1 056 hommes anciens mineurs de chrysotile pendant > 1 an soit 34 432 personnes-années - pas d'information sur le tabac	<ul style="list-style-type: none"> • SMR du mésothéliome pleural : 467 (127-1196) - tous avaient une latence de la 1^{re} exposition > 30 ans. - 4 mésothéliomes sur 5 survenaient avec une durée d'exposition > 20 ans, une 1^{re} exposition avant 1946 et une exposition cumulée ≥ 400 f/cc-années • SMR du cancer du poumon : 127 (93-170) - pas de tendance avec l'exposition cumulée.
Gilg Soit Ilg et al., 2007 (84)	Suivi longitudinal France	Estimer l'évolution de l'incidence du mésothéliome et la part attribuable à l'amiante Questionnaire standardisé	22 départements français Âge moyen 69 ans chez les femmes et 70 ans chez les hommes	<ul style="list-style-type: none"> • Période 1998-2003 : incidence annuelle du mésothéliome pleural estimée entre 646 et 800 cas (500 et 611 cas chez les hommes) • FRACTION ATTRIBUABLE : <ul style="list-style-type: none"> - professionnelle : 83.2 % chez les hommes et 38.2 % chez les femmes
Magnani et al., 2008 (139)	Suivi de cohorte Italie	Étude de mortalité des maladies en lien avec l'amiante et de l'incidence du mésothéliome dans une cohorte italienne	3 434 personnes actives en 1950 dans une usine d'amiante-ciment (chrysotile et crocidolite) - 77,4 % d'hommes - pas d'information sur le tabac	<ul style="list-style-type: none"> • SMR du mésothéliome pleural : 3 203.9 (p < 0.01) et 6 208.6 (p < 0.01) respectivement pour les hommes et les femmes - augmentation avec la latence de la 1^{re} exposition commence dans la classe 10-19 ans (p < 0.01) avec une médiane à 36 ans et 45 ans respectivement chez les hommes

				<p>et les femmes ($p < 0.01$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation avec la durée commence à moins d'un an pour les hommes ($p < 0.05$) et les femmes ($p < 0.01$) <p>• SMR du cancer du poumon : 242.5 ($p < 0.01$) et 220.5 ($p < 0.05$) respectivement pour les hommes et les femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation curviligne avec la latence de la 1^{re} exposition avec un maximum entre 20 et 39 ans ($p < 0.01$) - augmentation avec la durée commence après 5 à 9 ans que pour l'homme ($p < 0.01$) <p>• SMR de l'asbestose : 58 670.4 ($p < 0.01$) et 122 146.7 ($p < 0.01$) respectivement pour les hommes et les femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation avec la durée commence après 1 à 4 ans pour les hommes ($p < 0.01$) et après 5 à 9 ans pour les femmes ($p < 0.01$)
Pira et al., 2007 (191)	Suivi de cohorte Italie	Poursuite du suivi de la cohorte	<p>1 966 personnes ayant travaillé entre 1946 et 1984 dans une usine d'amiante textile (différents types d'amiante dont du crocidolite) soit 62 025 personnes-années</p> <ul style="list-style-type: none"> - 45.2 % d'hommes - pas d'information sur le tabac 	<p>• SMR du mésothéliome pleural : 4 623 (3 287-6 319) (2 626 et 9 809 respectivement pour les hommes et les femmes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - le SMR le plus élevé (7 968) lorsque l'âge du 1^{er} emploi est avant 25 ans - le SMR est haut (5 469) à partir d'une latence de la 1^{re} exposition de 15 ans <p>Le SMR est haut (2 744) chez patients exposés avant 1955</p> <ul style="list-style-type: none"> - les SMR sont à 6 661, 8 019 et 5 786 respectivement si exposé uniquement avant l'âge de 30 ans, si la 1^{re} exposition avant 30 ans et encore employé entre 30 et 39 ans, si la 1^{re} exposition après 30 ans et encore employé après 40 ans <p>• SMR du cancer du poumon : 310 (2 255-375) (265 et 645 respectivement pour les hommes et les femmes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - tendance de l'augmentation du SMR avec la durée de l'emploi (de 164 si < 1an à 571 si ≥ 30 ans) - le SMR est haut (375) à partir d'une latence de la 1^{re} exposition de 15 ans

2.6 Pathologies respiratoires liées à l'amiante - Relations dose-effet

	Type d'étude	Objectifs de l'étude Méthode	Population	Résultats
Paris et al., 2009 (177)	Transversale France	Description des relations entre l'exposition à l'amiante, les plaques pleurales et l'asbestose - HRCT avec des coupes entre 1.5 et 5 mm en décubitus +/- 6 coupes en procubitus, lu par un radiologue	5 545 anciens exposés à l'amiante ont passés un HRCT - âge moyen de 63.5 ans - 63.5 % ex ou fumeurs - latence depuis la 1 ^{re} exposition est en moyenne de 41.9 ans - la durée moyenne d'exposition est de 27.4 ans	- 15.9 % de plaques pleurales au HRCT - 6.8 % d'asbestoses au HRCT - 0.7 % d'épaississement pleural diffus au HRCT - l'analyse multivariée montre une relation positive entre la prévalence des plaques pleurales et l'index cumulé d'exposition ($p < 0.0003$) ou le niveau d'exposition ($p < 0.0001$) en fonction du modèle utilisé, et la latence depuis la 1 ^{re} exposition ($p < 0.0001$) avec un effet dose-réponse et un effet temps-réponse - l'analyse multivariée montre une relation positive entre la prévalence de l'asbestose et l'index cumulé d'exposition ($p < 0.0001$), le niveau d'exposition ($p < 0.02$) avec un effet dose-réponse
Paris et al., 2008 (176)	Épidémiologique Transversale France	Déterminer des critères d'exposition prédictifs d'anomalies en lien avec l'amiante vus sur des TDM conventionnelles ou des hélices basses doses mais toutes avaient 6 coupes en haute résolution en procubitus interprétées par 3 lecteurs indépendants - matrice emploi-exposition	- 1 011 anciens exposés des industries de l'amiante textile et de l'amiante friction - âge moyen 64 ans - durée moyenne > 22 ans d'exposition - temps moyen écoulé depuis 1 ^{re} exposition > 34 ans - index d'exposition > 88 - 73 % d'ex ou fumeurs avec plus de 20 PA en moyenne	- 47 % avec des plaques pleurales et 6 % avec une probable asbestose à la TDM - le temps depuis la 1 ^{re} exposition et l'exposition cumulée sont associés à la prévalence des plaques pleurales respectivement OR : 1.067 (1.051-1.083) $p < 0.001$ et OR : 1.036 (1.023-1.049) - le temps depuis la 1 ^{re} exposition et l'exposition cumulée sont associés à l'incidence des plaques pleurales respectivement coefficient du modèle complémentaire log-log de la régression développée par Järholm 1.201 (0.913-1.490) $p < 0.001$ et 1.036 (1.023-1.049) - le temps depuis la 1 ^{re} exposition et l'exposition cumulée sont associés à la prévalence de l'asbestose respectivement OR : 1.03 (1.00-1.06) $p = 0.038$ et OR : 1.03 (1.01-1.04) $p < 0.001$ - la latence minimale pour décrire des plaques pleurales est 16 ans
Brochard et al., 2007 (45)	Transversale France	Évaluer les recommandations de la conférence de consensus de 1999 - RP et TDM réalisées par un radiologue agréé - spirométrie complète	- 4 556 anciens salariés exposés à l'amiante de façon « forte ou intermédiaire » de 4 régions françaises ont passé un scanner - 95 % hommes	- 7 % de syndromes interstitiels à la TDM - 18 % de plaques pleurales à la TDM - 16 % de nodules pulmonaires à la TDM

			<ul style="list-style-type: none"> - 73 % ont entre 60 et 75 ans - 80 % ont une exposition forte à l'amiante - ex ou fumeurs 70.5 % ayant fumé en moyenne plus de 25 PA 	<ul style="list-style-type: none"> - relation dose-effet pour les plaques pleurales ($p < 0,0001$)
Ameille et al., 2007 (20)	Épidémiologique Transversale France	Évaluer la fréquence des anomalies pleurales et parenchymateuses repérées par la TDM comportant une hélice faible dose et 5 coupes en procubitus en haute résolution interprétée par 3 lecteurs avec lecture consensuelle en cas de désaccord	<ul style="list-style-type: none"> - 269 hommes d'une entreprise de transports urbains soumis à une exposition cumulée faible (1.7 fibres/ml x années) à l'amiante - âge moyen 54 ans - plus de 30 ans début exposition 	<ul style="list-style-type: none"> - 1.6 % opacités interstitielles - 1.2 % d'épaississement pleural viscéral diffus - 9.7 % de plaques pleurales, peu étendues dans 65 % des cas, de faible épaisseur < 2mm dans 54 % des cas et unilatérales dans 65 % des cas mais 4.1 % avec une haute ou moyenne probabilité <p>Pas de corrélation entre les plaques pleurales et la latence depuis la 1^{re} exposition, ni avec la durée de l'exposition, ni avec indice cumulé d'exposition ($p > 0.05$)</p> <p>Concordance entre lecteurs pour la détection de plaques : kappa entre 0.23 et 0.30</p>
Fasola et al., 2007 (78)	Épidémiologique Transversale Italie	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluer la faisabilité de l'utilisation de la TDM faiblement irradiante dans le diagnostic précoce du cancer broncho-pulmonaire (CBP) et du mésothéliome - Comparaison avec RP de face et profil - lecture par 2 radiologistes indépendants - biopsie sous scanner, thoracoscopie et bronchoscopie étaient faites pour confirmer les cas suspects de malignité 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 045 travailleurs exposés à l'amiante (professions non connues) - âge moyen 58 ans - durée moyenne d'exposition de 30 ans - 75 % avaient été exposés pour la 1^{re} fois il y a plus de 32 ans - 66 % d'ex ou fumeurs avec 18.5 PA en moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> • 44 % avaient au moins un nodule non calcifié à la TDM et 4 % à la RP • Pas d'association de l'âge, de la durée d'exposition à l'amiante, ni du délai depuis la 1^{re} exposition avec les nodules ; association avec tabagisme à > 25PA (OR = 1.49 (1.06-2.09)) • 9 CBP (dont 8 stade I et 1 stade IIA). Tous sauf un chez des ex ou fumeurs - aucun CBP vu à la RP - prévalence CBP : 0,86 % • Aucun mésothéliome diagnostiqué • 70 % avaient des plaques pleurales au TDM contre 44 % à la RP • Les plaques pleurales associées : <ul style="list-style-type: none"> - à l'âge (significatif à partir 55 ans, OR = 1.61 (1.14-2.27)) - au tabagisme (OR = 1.57 (1.06-2.34)) - à la latence depuis la 1^{re} exposition (significativement si > à 30 ans, OR = 1.74 (1.08-2.79)) - mais pas à la durée de cette exposition.

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

<p>Meguelliati-Hakkas et al., 2006 (144)</p>	<p>Cohorte suivie de 1978 à 1996 France</p>	<p>Étude de la mortalité par cancer du poumon dans une cohorte de maintenance de lignes téléphoniques exposée faiblement à l'amiante Matrice emploi exposition</p>	<p>34 305 travailleurs masculins de la maintenance de câbles téléphoniques</p>	<p>- 308 décès par CBP - OR du CBP = 2.1 (1.1-4.0) pour des expositions à l'amiante évaluées à 2 f/cc-années comparé à ceux ayant une exposition < 0.5f/cc-années -l'ajustement sur les fumées de soudage à l'arc, les gaz d'échappement, les hydrocarbures polycycliques aromatiques ne modifie pas le résultat</p>
<p>Akkurt et al., 2006 (13)</p>	<p>Transversale Turquie</p>	<p>Connaître les effets respiratoires des expositions professionnelles à l'amiante et la participation des expositions environnementales à l'amiante - RP lues par 2 pneumologues indépendants - spirométrie (CVF, VEMS, rapport VEMS/CVF) -évaluation de la concentration atmosphérique en amiante au travail et de l'exposition environnementale</p>	<p>- 406 travailleurs de l'industrie du ciment (chrysotile) - concentration atmosphérique de fibres d'amiante au travail : entre 0.2 à 0.76 fibres/ml - 24 % ont une possible exposition environnementale associée - âge moyen de 36.3 ans - 80 % d'ex ou fumeurs</p>	<p>• anomalies pleurales : 13.7 % • anomalies parenchymateuses ≥ 1/0 : 31.1 % - la prévalence des anomalies parenchymateuses ≥ 1/0 est supérieure chez les travailleurs ayant une possible exposition environnementale associée (44.2 % <i>versus</i> 26.6 % (p = <0.01)) après ajustement sur l'âge, le tabac et l'exposition professionnelle • régression logistique : - l'exposition environnementale est associée aux anomalies parenchymateuses ≥ 1/0 (OR = 2.4 (1.4-4.1)) - les anomalies parenchymateuses sont associées aux concentrations de l'exposition professionnelle (OR = 2.0 (1.3-3.1)) (mais pas à la durée de l'exposition) et à l'âge (OR = 1.1 (1.0-1.1))</p>
<p>Cullen et al., 2005 (64)</p>	<p>Suivi de cohorte (CARET) 1989-2002 États-Unis</p>	<p>Évaluer le risque relatif de CBP en présence ou non d'asbestose radiographique - RP de face lue par un lecteur (avec relecture d'un échantillon) - spirométrie</p>	<p>- 3 897 hommes ex ou fumeurs (arrêt depuis < 15 ans) exposés fortement à l'amiante (dont 80 % en construction navale) - âge moyen 57 ans - tabagisme cumulé moyen : 43 PA - durée moyenne de l'exposition à l'amiante est de 27 ans toutes expositions à l'amiante confondues et de 19 ans dans une entreprise à haut risque 3 sous-cohortes : • tous les exposés (n = 3 897) • sujets éligibles par l'histoire professionnelle (n = 3 067) • sujets éligibles par l'histoire professionnelle avec ILO < 1/0 (n = 2 089)</p>	<p>- 241 CBP (incidence de 0.59 %) - 47 % ont des anomalies pleurales - 39 % ont une asbestose - la présence de plaques pleurales au bilan initial est associée à un risque accru de CBP (OR = 1.44. IC95 % 1.15-1.79) par rapport aux non-exposés mais pas de différence avec les exposés sans plaques - excès de CBP chez les porteurs d'asbestose RP ≥ 1/0 (OR = 1.42 (1.12-1.79)) avec un effet dose - excès de risque de CBP avec la prise de vitamines chez les asbestoses > 1/0 (OR = 2.72 (1.57-4.73)) avec un effet dose En l'absence d'asbestose à la RP : - ceux qui ont été exposés plus de 40 ans ont 5 fois plus de risque de CBP (OR = 5.17 (1.61-16.6)) que ceux ayant été exposés entre 5 et 10 ans - le risque de CBP est associé avec une latence de la fin</p>

				d'exposition > 5 ans (OR=2.10 (1.07-4.10))
Muravov et al., 2005 (158)	Épidémiologique Transversale États-Unis	- intérêt du scanner haute résolution en décubitus et procubitus pour décrire les anomalies pulmonaires lorsque les anomalies à la RP sont indéterminées - RP et HRCT lus par 3 lecteurs expérimentés	353 sujets exposés à l'amiante (associée à vermiculite) - 20.7 % fumeurs 3 groupes : • 55 expositions professionnelles (mineur) • 99 expositions domestiques (parafamiliale) • 199 expositions de loisir ou autre	- 27.8 % d'anomalies pleurales au HRCT - 47.5 % d'anomalies pleurales liées à une exposition domestique et 40 % liées à une exposition professionnelle - 11.3 % de calcifications pleurales au HRCT - 75 % des calcifications pleurales n'avaient pas d'exposition professionnelle - 56 % des porteurs d'anomalies pleurales ont des symptômes respiratoires (toux, dyspnée, douleur thoracique) - 4.25 % ont des épaissements graisseux à la TDM - 0.28 % des participants (soit 1 des 15) ayant des épaissements graisseux avait aussi une anomalie pleurale - le risque de découvrir une anomalie pleurale au HRCT est plus élevé chez les anciens mineurs et les contacts domestiques respectivement OR = 3.96 (1.86-8.41), OR = 6.32 (3.47-11.54) en comparaison avec les expositions de loisir
Paris et al., 2004 (175)	Épidémiologique Transversale France	Déterminer les critères associés à la fibrose pulmonaire au HRCT - pléthysmographie + TLCO - RP de face lues par 3 lecteurs indépendants - 6 coupes de TDM haute résolution (HRCT) en procubitus lues par 3 lecteurs indépendants - stades de fibrose : 0 = normal ; 1 = anomalies interstitielles moyennes unilatérales ou si bilatérales visibles sur des zones très limitées ; 2 = anomalies interstitielles bilatérales avec une étendue limitée ; 3 = anomalies profuses (bilatérales, étendues)	- 706 retraités de l'amiante textile et friction, navale, centrale thermique et isolation - 89 % d'hommes - âge moyen 65.2 ans - durée moyenne d'exposition : 25 ans - indice cumulé d'exposition (IEC) est de 137.9 f/ml-années - 63 % d'ex ou fumeurs	• 7.2 % d'asbestoses au HRCT (stade 2 ou 3) - 19 % de profusions ≥ 0/1 à la RP - 5 % de profusions < 0/1 à la RP ont une asbestose au HRCT - 6 % des RP avec ILO ≤ 1/0 avaient une asbestose au HRCT - 1.8 % (2 cas) d'asbestose au HRCT avec IEC à 9 et 15 f/ml-années • Concordance interlecteurs : kappa entre 0.54 et 0.61 • En analyse univariée, l'asbestose au HRCT est associée : - à l'âge (p < 0.001) ; OR des ≥ 70 ans comparé < 60 ans : 6.4 (1.9-21.6) - à ICE (p = 0.008) ; OR des ≥ 100 comparé aux < 25 f/ml-années : 6.1 (1.5-25.9) - à la présence de crépitants (p = 0.007) ; OR = 2.2 (1.2-4.0) - au degré de profusion à la RP (p < 0.001) - à la présence d'anomalies pleurales à la RP (p=0.046) ; OR = 1.8 (1.0-3.3) - seulement au % de la théorique de la CPT (89.2 % de la théorie pour les fibroses de grade 2-3 à la TDM contre 94.6 pour les grades

				<p>0-1) (p = 0.016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • En analyse multivariée : l'asbestose est associée : <ul style="list-style-type: none"> - à l'âge (p=0.006) ; OR = 1.08 (1.02-1.14) - au degré de profusion à la RP ILO \geq 1/0 (p = 0.001) ; OR = 3 (1.6-6.0) - à ICE avec une relation dose-effet (p=0.01) ; OR pour IEC \geq 100 comparé aux < 25 f/ml-années OR = 6.4 (1.5-28.4)
Gustavsson et al., 2002 (92)	Cas-témoins Suède	<p>Évaluer la relation dose réponse entre l'incidence des CBP de 1980 à 1990 et l'exposition professionnelle à l'amiante et interaction avec le tabagisme</p> <p>Expertise des expositions à partir d'une base de > 2 400 prélèvements atmosphériques entre 1969 et 1973</p>	<p>- 1 038 cancers broncho pulmonaires (CBP) incidents</p> <p>-âge entre 40 et 75 ans</p> <p>- 2 359 témoins</p>	<p>- Risque relatif de CBP avec la dose cumulée d'amiante basée sur un modèle logistique après ajustement (sur le tabac, l'âge, l'exposition au radon, l'exposition environnementale au dioxyde d'azote, au gaz d'échappement Diesel et au produit de combustion) : 1.494 (1.193-1.871)</p> <p>- à 4 f/cc-années OR = 1.9 (1.32-2.74)</p> <p>- si le risque de CBP chez un fumeur non exposé est 21.8 (14.4-32.8) et celui d'un exposé à > 1 f-années, non-fumeur est 4.2 (1.6-11.1), le risque d'avoir un CBP avec les 2 expositions est de 28.6 (19.9-48.3)</p>
Pohlabeln et al., 2002 (193)	Cas-témoins Allemagne	<p>Évaluer l'exposition cumulée à l'amiante dans le risque de CBP par 3 analyses différentes</p> <p>Expertise des expositions selon un protocole en 2 phases sur un échantillon de 164 cas et 164 témoins à partir de questionnaires spécialisés et de relevés de carrières</p>	<p>- 839 cancers broncho-pulmonaires (CBP) incidents entre 1988 et 1993</p> <p>- âge entre 40 et 75 ans</p> <p>- 839 témoins</p>	<p>- Risque relatif de CBP avec la dose cumulée d'amiante basée sur un modèle logistique après ajustement sur le tabac est 1.178 (1.052-1.318)</p> <p>- 1^{re} analyse : durée d'exposition entre 940 et 5 280 heures OR = 1.4 (1.01-1.93)</p> <p>- 2^e analyse (exposition cumulée) : tendance non significative</p> <p>- 3^e analyse (estimation par les 2 premières phases) : si exposition > 10 f/ml-années : OR = 1.94 (1.10-3.43)</p>
Tiitola et al., 2002 (226)	Épidémiologique Transversale Finlande	<p>Évaluer les critères discriminant les anomalies pleurales entre un groupe exposé professionnellement et un groupe contrôle</p> <p>- scanner hélicoïdal avec des coupes de 10 mm en décubitus + 4 à 5 coupes en haute résolution de 1.5 mm d'épaisseur</p> <p>- lecture par 3 radiologues expérimentés indépendants</p>	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 602 travailleurs de la construction avec des anomalies pleurales ou une asbestose à la TDM <ul style="list-style-type: none"> - dont 601 ont des plaques pleurales et 85 une asbestose - 98 % d'hommes - âge moyen 63 ans - durée moyenne d'exposition : 26 ans - ex ou fumeurs à 24 PA en moyenne • 49 sujets contrôles ont eu une TDM dans le cadre du bilan d'un cancer extra-thoracique dont 19 sont 	<p>- Concordance interlecteurs : kappa entre 0.23 (pour les anomalies de la plèvre viscérale) et 0.81 pour la calcification, l'étendue, l'épaisseur des anomalies pleurales.</p> <p>- Concordance intralecteur : kappa entre 0.36 pour les plaques scissurales et 0.85 pour les calcifications</p> <p>- la durée de l'exposition est corrélée significativement avec le degré de calcification (r = 0.29, p < 0.001), l'épaisseur maximale (r = 0.19, p < 0.001), la moyenne des épaissements (r = 0.13, p = 0.002) et leur étendue (r = 0.15, p < 0.001)</p>

			<p>non exposés</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 % d'hommes - 100 % de fumeurs > de 10 ans - seuls 16 % n'ont pas d'anomalie pleurale 	<ul style="list-style-type: none"> - il y a une différence significative entre la moyenne de l'étendue des pathologies pleurales entre les exposés (83 cm²) et le groupe contrôle (40 cm²) (p < 0.001) - le seuil de 45 cm² a une sensibilité de 82 % et une spécificité de 66 % pour différencier les exposés du groupe contrôle
<p>Koskinen et al., 2002 (120)</p>	<p>Suivi de cohorte entre 1990 et 2000</p> <p>Finlande</p>	<p>Savoir si l'estimation de l'exposition cumulée à l'amiante et les anomalies radiographiques étaient des indicateurs de risque de cancer lié à l'amiante</p> <p>RP</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 16 696 hommes ayant travaillé en moyenne 26 ans dans la construction (électricité, plombier, isolateur, métallurgie...) - entre 1962 et 1990 - âge moyen 53 ans - 70 % d'ex ou fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> - 243 cancers du poumon - 13 mésothéliomes • le risque de mésothéliome de cette population est augmenté SIR = 1.96 (1.04-3.35) comparée avec la population générale finlandaise - le risque de cancer du poumon n'est pas augmenté RR = 1.03 (0.98-1.09), sauf pour les isolateurs SIR = 3.03 (1.45-5.58) - la présence opacités ≥ 1/0 SIR = 2.74 (1.88-3.87) pour le CBP • les éléments associés à la survenue de CBP sont : <ul style="list-style-type: none"> - la présence de plaques pleurales à la RP SIR = 1.18 (1.00-1.38) pour le CBP - l'indice cumulé d'exposition ≥ 90 f/mL SIR = 1.78 (1.13-2.67) avec un effet dose pour le CBP et SIR = 7.02 (1.61-22.8) avec un effet dose pour le mésothéliome • L'analyse multivariée pour les éléments associés à la survenue de CBP retrouve : <ul style="list-style-type: none"> - ILO ≥ 1/0 RR = 1.9 (1.3-2.7) - l'indice cumulé d'exposition ≥ 90 f/mL RR = 3.3 (1.3-8.3) - les isolateurs RR = 3.7 (1.4-9.9) - mais pas la présence de plaques pleurales à la RP : RR = 1.2 (0.90-1.6)
<p>Van Cleemput et al., 2001 (229)</p>	<p>Épidémiologique Transversale</p> <p>Belgique</p>	<p>Évaluer la relation entre la taille des plaques pleurales vues au scanner haute résolution et le niveau d'exposition passée à l'amiante et la fonction respiratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP - au moins une TDM haute résolution tous les 10 ou 30 mm - spirométrie + transfert du CO - 3 lecteurs indépendants 	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 73 travailleurs exposés à l'amiante (industrie amiante-ciment) <ul style="list-style-type: none"> - dont 21 (29 %) avec une asbestose - exposition cumulée moyenne : 26.3 f x années/ml (modérée) - durée moyenne d'exposition : 25 ans - âge moyen 43.5 ans - 85 % ex ou fumeurs avec 11 PA en moyenne • groupe contrôle (21 personnels hospitaliers) <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 44.5 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - 70 % de plaques pleurales à la TDM chez les exposés (contre 26 % à la RP) et aucune dans le groupe contrôle - surface moyenne des plaques costales 48 cm² - pas de signe clinique ou radiologique d'asbestose - pas de relation entre la surface des plaques et l'exposition cumulée à l'amiante (p = 0.94), ni de la latence depuis la 1^{re} exposition (p = 0.15) - pas de différence significative de la fonction respiratoire chez exposés par rapport aux contrôles, ni chez les porteurs de plaques

			- 76 % ex ou fumeurs avec 13.4 PA en moyenne	pleurales et les non-porteurs - l'étendue des plaques n'est pas corrélée à la fonction respiratoire
Schaeffner et al., 2001 (207)	Rétrospective États-Unis	Évaluer l'association entre un index d'exposition à l'amiante, les anomalies pleurales ou parenchymateuses radiographiques et/ou à la scanographiques chez des porteurs de CBP - RP F + P + D et G oblique - scanner conventionnel avec ou sans injection - lecture par 3 radiologues	<ul style="list-style-type: none"> • 103 sujets exposés à l'amiante professionnel ou environnemental porteurs d'un CBP ex ou fumeurs avec des anomalies soit à la RP (37.9 %) soit à la TDM soit les 2 (56.6 %) <ul style="list-style-type: none"> - 86 % d'hommes - âge moyen 64 ans - fumeurs (40.8 %) • répartis en 2 groupes d'exposition en fonction du poids de la durée d'exposition <ul style="list-style-type: none"> - score ILO > 10 - score ILO ≤ 10 (41.2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • 19.6 % anomalies pleurales ou parenchymateuses à la TDM - 7,8 % anomalies pleurales ou parenchymateuses à la RP <p>Sensibilité de la RP par rapport TDM est de 60 % et la spécificité est de 100 %</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 % score ILO ≤ 10 ont des anomalies pleurales ou parenchymateuses à RP ou TDM - 26 % score ILO > 10 ont des anomalies pleurales ou parenchymateuses à RP ou TDM • l'exposition à l'amiante avec un score ILO >10 est associée aux anomalies pleurales et/ou parenchymateuses (OR = 4.93 (1.05-23.12) ; p = 0.04)
Algranti et al., 2001 (15)	Rétrospective Brésil	Évaluer les effets non cancéreux de l'exposition à l'amiante-ciment - spirométrie - RP lues par 3 lecteurs indépendants - HRCT avec des coupes de 1.5 à 2 mm tous les 15 mm en procubitus lus par consensus de 2 radiologues et 4 pneumologues	828 anciens travailleurs de l'industrie amiante-ciment - 92 % hommes - âge moyen 51 ans - durée moyenne 12 ans - la latence depuis la 1 ^{re} exposition est de 25 ans en moyenne - exposition cumulée (ICE) moyenne : 79.9 f/ml-années - ex ou fumeurs 63.5 %	<ul style="list-style-type: none"> - asbestose à la RP : 17.6 % - 32 % d'épaississements pleuraux à la RP - 8.9 % d'asbestoses au HRCT - 29.7 % d'épaississements pleuraux au HRCT - 89 % des asbestoses au HRCT ont des épaississements pleuraux - sensibilité de 78 % et spécificité de 96 % pour l'asbestose de la RP par rapport HRCT - sensibilité de 74 % et spécificité de 85.5 % pour l'épaississement pleural de la RP par rapport HRCT - la latence depuis la 1^{re} exposition est le meilleur critère prédictif d'asbestose et spécialement d'épaississement pleural en comparaison avec la durée d'exposition et l'exposition cumulée
Kishimoto et al., 2000 (119)	Descriptive Japon	Décrire les anomalies pleurales et parenchymateuses chez des ouvriers du bâtiment exposés à l'amiante - RP + TDM si anomalies radiographiques - lus par 2 spécialistes des pneumoconioses	2 951 ouvriers de la construction (80 % de charpentiers et plâtriers) - 100 % d'hommes - âge moyen 53 ans	<ul style="list-style-type: none"> - 6.1 % anomalies pleurales et/ou parenchymateuses à la RP - 5.7 % anomalies pleurales et/ou parenchymateuses à la TDM ; 11 anomalies suggérées par la RP et non confirmées par la TDM ; 12 plaques pleurales non vues à la RP mais confirmées par la TDM - 17.4 % d'anomalies à la TDM pour les plus de 61 ans contre 0.7 % chez les moins de 40 ans - 78 % des anomalies à la TDM vues chez des travailleurs exposés plus de 31 ans
Topçu et al., 2000 (227)	Épidémiologique Transversale Turquie	Évaluer l'intérêt de la TDM haute résolution (HRCT) du thorax entier chez des porteurs de	- 26 porteurs de plaques pleurales bilatérales très étendues à la RP liées à une exposition	<ul style="list-style-type: none"> - 8 % avaient des opacités parenchymateuses ≥ ILO 1/0 à la RP - 92 % ont des anomalies

		<p>plaques pleurales bilatérales très étendues à la RP liées à une exposition environnementale à l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP - TDM haute résolution (HRCT) du thorax entier - 2 lecteurs expérimentés - spirométrie 	<p>environnementale à l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - 58 % d'hommes - âge moyen de 55 ans - durée moyenne d'exposition est de 28 ans - la latence depuis la 1^{re} exposition est de 55 ans en moyenne - 54 % d'ex ou fumeurs avec en moyenne 20 PA 	<p>parenchymateuses (dont les bandes parenchymateuses) au HRCT</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 cas de graisse extrapleurale au HRCT détecté comme un épaississement pleural diffus à la RP - la RP ne voit pas les plaques pleurales paravertébrales - 35 % d'épaississements pleuraux apicaux (9 cas) au HRCT contre 27 % à la RP (7 cas), chez des sujets sans antécédent de tuberculose ou de spondylarthrite ankylosante, ont été attribués à l'exposition à l'amiante - HRCT détecte dans 27 % des cas (soit 7 cas) des plages en rayon de miel adjacentes à l'épaississement pleural apical. - pas de lien significatif entre la présence d'épaississement pleural apical avec l'âge, la durée de l'exposition, la latence et la moyenne de la CV par rapport aux autres anomalies pleurales
<p>Michel et al., 1999 (149)</p>	<p>Épidémiologique Transversale</p> <p>France</p>	<p>Critères de sélection des sujets exposés à l'amiante relevant d'une TDM haute résolution de dépistage</p> <ul style="list-style-type: none"> - EFR (avec VR hélium + TLCO) - TDM haute résolution sans injection tous les centimètres en décubitus dorsal +/- procubitus 	<p>150 travailleurs exposés à l'amiante répartis en 2 groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> • un groupe chrysotile (44 %) avec des concentrations atmosphériques > 50 f/ml • et un groupe chrysotile + crocidolite (56 %) avec des concentrations atmosphériques entre 0,1 et 0,6 f/ml <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 55 ans - durée moyenne d'exposition 9 ans - latence moyenne de la 1^{re} exposition est de 26 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - 43 % de plaques pleurales dont 6 % de calcifications pleurales - 7 % épaississements pleuraux diffus - 2 % de pleurésies - 7 % d'asbestoses - pas de CBP ni mésothéliome - l'âge (sans préciser de tranche d'âge) au moment du dépistage classe 60 % des sujets avec anomalies TDM (p = 0.0083) - DEM 75 classe 57 % des sujets avec anomalies TDM (indépendant du tabagisme) (p = 0.0243) - l'exposition évaluée que par la durée n'est pas une variable discriminante
<p>Soulat et al., 1999 (220)</p>	<p>Épidémiologique Transversale</p> <p>France</p>	<p>Caractériser les effets des fortes expositions à l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - spirométrie - RP - TDM en haute résolution, en procubitus, sans injection, avec des coupes contiguës de 1 mm 	<p>170 anciens travailleurs d'une usine fabriquant des fertilisants</p> <ul style="list-style-type: none"> - 91 % ont été exposés de façon certaine à l'amiante dont 66 % avec une forte exposition (calorifugeage durant la maintenance annuelle) - 31 % avaient été mineurs de charbon - âge moyen 65 ans - durée moyenne d'exposition : 13 ans - latence depuis la 1^{re} exposition en moyenne : 39 ans - 62 % d'ex ou fumeurs avec en moyenne 23 PA 	<ul style="list-style-type: none"> - les crépitants dans 21 % des cas - 32 % ont des plaques pleurales et 0.66 % présentent un épaississement pleural diffus à la RP - 66.5 % épaississements pleuraux à la TDM dont 72 % calcifiés. Pas d'épaississement pleural diffus à la TDM - 5 % d'anomalies interstitielles à la RP - 21 % d'anomalies parenchymateuses à la TDM - 2 % avaient des bandes parenchymateuses à proximité de plaques pleurales à la TDM - la prévalence d'épaississements

				<p>pleuraux et d'anomalies parenchymateuses est associée à la durée (respectivement $p < 0.05$ et < 0.01) et intensité de l'exposition (respectivement $p < 0.01$ et < 0.05)</p> <p>- les valeurs spirométriques ne sont pas associées aux anomalies pleurales ou parenchymateuses à la TDM</p> <p>- les crépitants sont associés aux anomalies pleurales ou parenchymateuses à la TDM ($p < 0.05$), ainsi qu'à la durée et intensité de l'exposition ($p < 0.05$) mais pas au travail dans la mine. Ils sont associés à l'âge et à des antécédents cardiaques</p>
Bekkelund et al., 1998 (34)	<p>Descriptive</p> <p>Norvège</p>	<p>- Évaluer les performances de l'IRM dans la détection de modifications liées à l'exposition à l'amiante comparées à RP et EFR</p> <p>- IRM</p> <p>- RP F + P lues par 3 lecteurs indépendants,</p> <p>- spirométrie</p> <p>- Pas de TDM</p>	<p>17 hommes exposés à l'amiante (mécaniciens, charpentiers, pêcheurs) avec des anomalies à la RP</p> <p>- 100 % d'hommes</p> <p>- âge moyen 62 ans</p> <p>- durée de l'exposition en moyenne : 24.6 ans</p> <p>- 75 % de fumeurs</p>	<p>- 33 % de fibrose à la RP contre 87 % à l'IRM</p> <p>- 4 adénopathies para hilaires et 1 atélectasie ronde vues uniquement avec IRM</p> <p>- corrélation de la durée de l'exposition et du score de fibrose à la RP ($r = 0.56$, $p = 0.016$), mais pas avec le score de fibrose à l'IRM</p>

2.7 Programmes de dépistage français

	Type d'étude	Objectif de l'étude	Résultats
SPIRALE, 2009 (54)	Épidémiologie France Résultats intermédiaires	Repérer les retraités du régime général ayant été exposés à des cancérogènes (amiante et poussières de bois) au cours de leur vie professionnelle, les informer de leur droit à un suivi médical post-professionnel et les accompagner dans leurs démarches. Suivi de la cohorte constituée Début de l'étude mai 2008 (2 ^e vague)	<ul style="list-style-type: none"> - 30 549 hommes nés en 1944, affiliés à 15 CPAM. - 24.7 % ont répondu au 1^{er} envoi et 49.9 % après relance - Parmi les 7 110 autoquestionnaires exploitables en octobre 2006, 41 % des sujets déclarent avoir été exposés à l'amiante. 59.9 % ont une exposition possible à l'amiante repérée par l'autoquestionnaire et parmi eux 56 % s'autodéclaraient exposés à l'amiante - sur les 4 497 personnes invitées à l'entretien de validation des résultats de la matrice avec les médecins des centres d'examens de santé (CES), 34.4 % sont venues - 79.8 % des personnes classées comme probablement exposées à l'amiante par la matrice emploi-exposition (MEE) ont une exposition confirmée par le médecin du CES - 71.1 % des 1 088 retraités avec une exposition confirmée à l'amiante (intermédiaire ou forte) ont été adressés par les médecins des CES à la CPAM et ont effectué l'ensemble des démarches. 83.6 % ont déclaré avoir l'intention de faire effectivement une demande de prise en charge - le suivi épidémiologique est proposé à 892 personnes dont 87 % acceptent de participer à la cohorte - comparaison des deux vagues de SPIRALE (règles de repérage plus strictes en 2008 que 2006)
		Repérer les retraités du régime général ayant été exposés à des cancérogènes (amiante et poussières de bois) au cours de leur vie professionnelle, les informer de leur droit à un suivi médical post-professionnel et les accompagner dans leurs démarches. Suivi de la cohorte constituée 1 ^{re} vague de 2006	<ul style="list-style-type: none"> - 51 662 hommes nés en 1942 et 1943, affiliés à 15 CPAM. - 24.1 % ont répondu - Parmi les 12 002 autoquestionnaires exploitables en juin 2009, 69 % ont une exposition possible à l'amiante repérée par l'autoquestionnaire - sur les 8 629 personnes invitées à l'entretien de validation des résultats de la matrice avec les médecins des centres d'examens de santé (CES), 45 % sont venues - 81.2 % des personnes classées comme probablement exposées par la MEE ont une exposition confirmée par le médecin du CES - 59.6 % des 547 retraités avec une exposition confirmée ont été adressés par les médecins des CES à la CPAM et ont effectué l'ensemble des démarches. 86.1 % ont déclaré avoir l'intention de faire effectivement une demande de prise en charge mais seuls 758 (32.7 %) l'ont demandée et 473 (62.4 %) ont eu un accord par la CPAM - 1 999 personnes ont accepté de participer à la cohorte
SPIRALE, 2007 (52)	Épidémiologie France Résultats intermédiaires	Repérer les retraités du régime général ayant été exposés à des cancérogènes (amiante et poussières de bois) au cours de leur vie professionnelle, les informer de leur droit à un suivi médical post-professionnel et les accompagner dans leurs démarches Suivi de la cohorte constituée Début de l'étude mai 2006 (1 ^{re} vague)	<ul style="list-style-type: none"> - 50 662 hommes nés en 1942 et 1943, affiliés à 15 CPAM. - 23.7 % ont répondu au 1^{er} envoi et 49.9 % après relance - Parmi les 9 055 autoquestionnaires exploitables en octobre 2006, 40.3 % des sujets déclarant avoir été exposés à l'amiante. 67.4 % ont une exposition possible à l'amiante repérée par l'autoquestionnaire et parmi eux 50.6 % s'autodéclaraient exposés à l'amiante - sur les 7 187 personnes invitées à l'entretien de validation des résultats de la matrice avec les médecins des centres d'examens de santé (CES), 11.6 % sont venues - 65.7 % des personnes classées comme probablement exposées par la MEE ont une exposition confirmée par le médecin du CES - 74.8 % des 547 retraités avec une exposition confirmée ont été adressés par les médecins des CES à la CPAM et ont effectué l'ensemble des démarches. 86.8 % ont

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

			déclaré avoir l'intention de faire effectivement une demande de prise en charge
ESPRI, 2007 (109)	Épidémiologie France Résultats intermédiaires	Repérer les artisans ayant été exposés à l'amiante au cours de leur vie professionnelle, les informer de leur droit à un suivi médical post-professionnel. Suivi de la cohorte constituée Début de l'étude septembre 2005	- 2 334 artisans dont 88 % d'hommes de 3 régions ayant pris leur retraite en 2004 - 31.3 % ont répondu au 1 ^{er} envoi et 67.1 % après relance - âge moyen 61 ans - Parmi les 1 567 autoquestionnaires exploitables en mai 2007, 61.2 % s'autodéclaraient exposés à l'amiante et 83.5 % des hommes et 5.6 % des femmes ont une exposition possible à l'amiante considérée comme intermédiaire ou forte repérée par l'expertise des autoquestionnaires - 1 155 bilans médicaux ont été proposés - parmi les 313 bilans complets, 13.4 % d'anomalies pleurales bénignes, 3.8 % de fibroses, 1 % de suspicion de tumeur primitive pleuro-pulmonaire et 10.2 % de nodules pulmonaires.
SPP-A, 2007 (71)	Épidémiologie France	- Faire connaître le dispositif de surveillance post professionnelle aux personnes concernées - Comparer et évaluer les différentes méthodes d'information - Évaluer les recommandations d'une conférence de consensus de 1999 dont le scanner thoracique - Mesurer les doses délivrées par ce scanner Suivi de la cohorte constituée Début de l'étude octobre 2003 janvier 2004 suivant les régions	- Dans quatre régions, 20 157 personnes, inactives ou retraitées, ont demandé à bénéficier de la surveillance qui leur était proposée (par courrier ciblé ou non, par voie de presse, par l'intermédiaire des professionnels de santé...), 16 885 (84 %) ont rempli et renvoyé un questionnaire d'exposition et 13 857 (82 %) de ces sujets « réponders » ayant eu une exposition jugée intermédiaire ou forte ont été inclus dans l'étude. Parmi ces sujets inclus, 8 236 (49 %) ont participé en réalisant au moins un des examens médicaux proposés dont 7 275 une tomodensitométrie. - 95 % d'hommes, ayant pour 96 % d'entre eux moins de 75 ans - L'examen des comptes rendus tomodensitométriques des radiologues permettait de retenir 7 % de syndromes interstitiels, 28 % d'anomalies pleurales dont 17 % de plaques pleurales. - Les radiologues ont signalé par ailleurs 16 % de nodules pulmonaires dont 6 % étaient suspects.
Paris et al., 2003 (174)	Transversale France	Identifier les populations à haut risque de cancer bronchique, candidates au dépistage précoce par fibroscopie en auto-fluorescence	214 patients : - 90 % d'hommes - âge moyen 58 ans - antécédents de cancer bronchique pour 20 %, et de cancer ORL pour 8 % - 95 % d'ex ou fumeurs - 61 % d'exposition à l'amiante - 13 % avec une exposition à d'autres cancérogènes professionnels plus de 10 ans <u>Résultats :</u> • 10 % de dysplasies sévères et carcinomes <i>in situ</i> • Association significative et indépendante en analyse multivariée entre dysplasie sévère/carcinome <i>in situ</i> et : - les fumeurs actifs (OR 6.7, IC 95 % 1.5-29.4) - la présence d'un cancer bronchique synchrone (OR 11.7, IC 95 % 3.1-43.4) - la durée de l'exposition à l'amiante avec une relation dose effet (< 20 ans (OR 6.7, IC 95 % 1.2-36.6); plus de 20 ans (OR 10.8, IC 95 % 2.2-53.7)) mais pas avec le délai depuis la dernière exposition - l'exposition à d'autres cancérogènes professionnels (OR 5.9, IC 95 % 1.7-20.7)

ESPACES 2001 (106)	Épidémiologie France	Évaluer une méthode de recherche active des retraités ayant pu être exposés professionnellement à l'amiante Début de l'étude mi-1998	- 6 000 retraités masculins des années 1994, 1995 et 1996 ont été tirés au sort dans 6 centres d'examens de santé (CES) de 6 CPAM - 59.5 % ont répondu - âge moyen 63.5 ans - 27.6 % avaient une probabilité d'avoir été exposés à l'amiante quelle que soit la durée après croisement avec une matrice emplois expositions (MEE) spécifique de l'amiante - sur les 1 474 personnes invitées à l'entretien de validation des résultats de la matrice avec les médecins des CES, 54 % sont venues. 92.6 % avaient été déclarées exposées par la MEE et 45.1 % se considéraient elles-mêmes exposées. - 53.9 % des personnes classées comme probablement exposées par la MEE ont été confirmées par le médecin du CES - 65.4 % des 483 retraités adressés par les médecins des CES à la CPAM ont effectué l'ensemble des démarches. En mai 2000, 50.3 % des dossiers ont été acceptés par la CPAM. Cette procédure a multiplié par 17 le nombre de prises en charge dans les 31 CPAM-tests pour les retraités des années 1994-1996
-----------------------------------	-----------------------------	---	--

Conclusions

- La recherche active d'anciens travailleurs exposés à l'amiante permet d'identifier un nombre plus important de personnes que lors des demandes spontanées hors programme
- La connaissance d'une exposition passée à l'amiante par le sujet lui-même semble être un facteur de meilleure participation

2.8 Suivi post-professionnel en Europe

	Type d'étude	Population	Résultats
Eurogip, 2006 (76)	Rapport d'enquête Eurogip	Allemagne	<ul style="list-style-type: none"> - suivi organisé - par la ZAs créée en 1972 (agence centrale d'enregistrement des travailleurs exposés à l'amiante) qui reçoit des employeurs la liste des travailleurs (obligatoire depuis 1984) - financé par organisme allemand d'assurance et de prévention des risques professionnels (BG) - examens médicaux (clinique, spirométrie et examen des voies respiratoires par rayons X) tous les 12 à 36 mois selon le niveau d'exposition réalisés par des médecins spécialement formés
	13 pays européens	Norvège	<ul style="list-style-type: none"> - suivi mis en place dès 1976 - financé soit par l'organisme norvégien d'assurance sociale si demande de maladie professionnelle, soit par l'employeur pour les actifs - employeurs informent par écrit les salariés de la surveillance - registre des salariés exposés tenu à jour par les employeurs et transmis à l'inspection du travail - examens médicaux et radiographiques au moment du départ en retraite et tous les 2 à 5 ans en fonction du niveau d'exposition
		Suisse	<ul style="list-style-type: none"> - suivi financé par la SUVA (principal organisme suisse d'assurance contre les maladies professionnelles et tous les accidents) - informations transmises par l'employeur à la SUVA qui va contacter la personne - examens médicaux (clinique, spirométrie et examen radiographique de la cage thoracique tous 2 ans) réalisés par des médecins externes mais les résultats sont appréciés par des médecins du travail de la SUVA
		Finlande	<ul style="list-style-type: none"> - dispositif que pour les actifs - examens médicaux (clinique et radiographique) tous 3 ans réalisés par les services de santé au travail compétents, et si anomalies radiographiques la personne est orientée vers le FIOH (organisme finlandais de santé au travail) pour TDM haute résolution et EFR
		France	<ul style="list-style-type: none"> - suivi depuis 1995, financé par Cnamts - réalisé à la demande du retraité, inactif ou chômeur (pas systématique) - examens médicaux (clinique, spirométrie et examen radiologique du thorax) tous les 2 ans réalisés par des médecins traitants
		Italie	<ul style="list-style-type: none"> - pas de dispositif national de SPP - certaines régions ont initié des projets pilotes
		Espagne	<ul style="list-style-type: none"> - pas de dispositif national de SPP - certaines régions ont initié des projets pilotes
Kraus et al., 2009 (123)	Recommandations pour la notification de l'asbestose	Allemagne	si doute diagnostique à la RP d'une asbestose, la TDM peut être indiquée après avoir demandé un 2 ^e avis sauf en cas de maladie maligne

2.9 Retentissement psychologique

	Type d'étude	Objectif de l'étude	Population	Résultats
Maurel et al., 2009 (143)	Cas-témoins France	Examiner les facteurs de risque de détresse psychologique au démarrage d'un programme de dépistage par scanner chez des sujets exposés à l'amiante Évaluation de l'anxiété par un questionnaire des conséquences psychologiques (PCQ)	- 3 122 anciens exposés à l'amiante issus de 2 régions françaises entre 2003 et 2005 92.4 % d'hommes âgés en moyenne de 62.2 ans et pour 53.8 % d'ex ou fumeurs - 486 témoins	- augmentation de l'anxiété chez les exposés : PCQ à 21.1 contre 9.2 (p > 0.0001) • En analyse multivariée avec un ajustement sur âge, sexe, le tabac : - l'anxiété est associée à la propre perception de l'intensité de l'exposition si forte OR = 1.95 (1.33-2.89) - l'anxiété est associée à l'idée que tous les sujets exposés à l'amiante développeront une maladie OR = 1.66 (1.38-1.99) - l'anxiété est associée au risque d'avoir actuellement une affection en lien avec l'amiante OR = 14.08 (9.46-20.97) - l'anxiété est associée au risque d'avoir dans le futur une affection en lien avec l'amiante OR = 3.09 (2.32-4.13)
Vierikko et al., 2009 (240)	Transversale (avant-après) Finlande	Évaluer l'impact psychologique du dépistage par scanner de cancers pulmonaires et des maladies professionnelles liées à l'amiante Un questionnaire psychologique au début de l'étude et un autre un an après l'étude Échelle d'anxiété de 0 à 24 Les porteurs de cancer du poumon sont exclus	- 601 hommes exposés à l'amiante - âge moyen 64.6 ans - 77.2 % d'ex ou fumeurs - 11.5 ans d'exposition à l'amiante en moyenne	- 72,2 % de participation - globalement, l'anxiété est significativement plus basse après le dépistage : 6.74 contre 5.82 (p > 0.001) - l'anxiété est significativement plus basse après le dépistage même chez les sujets ayant passé des examens complémentaires sans découverte d'un cancer : 7.63 contre 6.42 (p = 0.027) (n = 62)

2.10 Altérations de la fonction respiratoire en cas d'exposition à l'amiante

	Type d'étude	Objectif de l'étude Méthode	Population	Résultats
Prince et al., 2008 (194)	Cas-témoins Canada	Évaluer l'utilité de cytokine et de médiateurs dans l'analyse des expectorations et déterminer le niveau de corrélation avec le déclin de la fonction respiratoire chez des asbestosiques - RP et scanner lus par un panel de pneumologues - pléthysmographie + TLCO - cytokines et médiateurs dans l'expectoration : MMP-9, TIMP-1, fibronectine, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TGF- β et TNF- α	3 groupes d'hommes • 15 travailleurs porteurs d'une asbestose au scanner - délai depuis la retraite : 26 ans en moyenne - âge moyen 71 ans - 84 % ex ou fumeurs • 15 travailleurs porteurs d'une silicose • 14 témoins sains	- Les asbestoses ont plus souvent un syndrome restrictif avec une CPT à 70 % de la théorique et un TLCO à 72 % de la théorique par rapport aux 2 autres groupes (> 90 % de la théorique) - Éosinophiles, neutrophiles et IL-1 β de l'expectoration sont corrélés avec le déclin annuel de la fonction respiratoire (en particulier le VEMS) respectivement $r = 0.53$, $p = 0.03$; $r = 0.53$, $p = 0.02$; $r = 0.91$, $p = 0.03$
Setta et al., 2008 (211)	Cas-témoins Brésil	Étudier l'intérêt de cytologie des expectorations et des marqueurs systémiques d'inflammation pour définir le stade de la maladie et sa progression - TDM haute résolution - RP de face - lecture par 2 pneumologues expérimentés indépendants - spirométrie + DLCO	• 39 anciens exposés à l'amiante plus 5 ans et la dernière exposition remontant à plus de 10 ans dans l'industrie du fibrociment et les mines d'amiante. - 100 % asbestoses +/- plaques - âge moyen 68 ans - durée moyenne de 15 ans d'exposition - latence du début de l'exposition 34 ans - 77 % d'ex-fumeurs avec 32 PA en moyenne • 21 non exposés	Chez les porteurs d'asbestose en comparaison aux témoins : - 36 % de sujets dyspnéiques ($p = 0.01$) contre aucun chez les sujets contrôles - paramètres fonctionnels respiratoires plus bas VEMS est à 92 % de la théorique contre 99 % ($p = 0.012$) VEMS/CVF est à 75 % contre 81 % ($p = 0.014$) TLCO est à 90 % de la théorique contre 99.6 % ($p = 0.018$) - Les paramètres des expectorations et du sérum ne sont pas corrélés à la fonction respiratoire
Peric 2007 (186)	Transversale Croatie	Connaître les changements fonctionnels respiratoires en fonction de la durée d'exposition chez des porteurs de plaques pleurales - RP de face + profil + incliné (« <i>hard</i> » technique) lues par 2 lecteurs indépendants - spirométrie	- 318 travailleurs dans plusieurs secteurs industriels (amiante-ciment, production d'amiante et construction navale) et porteurs de plaques pleurales à la RP - 76.4 % d'hommes - durée moyenne de l'exposition : 19.6 ans - 65 % d'ex ou fumeurs	- réduction de la CV passant de 99 % de la théorique à 79 % après 25 ans d'exposition ($p < 0.001$) (surtout chez les fumeurs 35 ans après l'exposition avec une chute à 50 % de la théorique ($p < 0.000001$)) - la CV reste supérieure à 80 % de la théorique dans les 15 premières années après l'exposition

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

<p>Chien et al., 2007 (56)</p>	<p>Suivi de cohorte (2eme cohorte CARET) États-Unis</p>	<p>Savoir si les anomalies radiographiques sont associées au développement d'un déclin accéléré du VEMS et à l'incidence de cancer broncho-pulmonaire (CBP)</p> <p>- visite annuelle entre 1985 et 1996 - RP de face lue par un lecteur - spirométrie annuelle</p>	<p>- 3 041 hommes ex ou fumeurs (arrêt depuis < 15 ans) exposés fortement à l'amiante (> 5 ans dans des secteurs à haut risque au moins 10 ans avant l'entrée dans l'étude) - âge moyen 57 ans - tabagisme cumulé moyen : 42 PA - durée moyenne de l'exposition à l'amiante : 19 ans</p>	<p>- 66 % anomalies pleurales et/ou parenchymateuses dont 48 % avec une asbestose - la durée de l'exposition à l'amiante n'influence pas le déclin du VEMS - l'association anomalies pleurales et parenchymateuses est associée au déclin rapide du VEMS (OR 1.35, 95 % IC 1.08-1.7)</p>
<p>Copley et al., 2007 (60)</p>	<p>Rétrospective Grande-Bretagne</p>	<p>Élaborer un modèle permettant de prédire la fonction respiratoire en fonction de l'étendue des affections pulmonaires (fibrose, emphysème, épaissements pleuraux) évaluées au scanner</p> <p>- scanner en coupe de 1 à 3 mm tous le 10 à 30 mm en décubitus et/ou procubitus - lus par 2 radiologues expérimentés et indépendants - score TDM</p> <p>- spirométrie + pléthysmographie + DLCO + KCO - gaz du sang au lobe de l'oreille</p>	<p>- 133 exposés à l'amiante</p> <p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • groupe initial de 81 patients <ul style="list-style-type: none"> - dont 52 % de mineurs - 97 % hommes - âge moyen : 67 ans - ex ou fumeurs : 88 % - 91 % de fibroses - 36 % d'emphysèmes - 85 % d'épaississements pleuraux diffus • 2^e groupe de 52 patients pour valider le modèle <ul style="list-style-type: none"> - 100 % hommes - âge moyen : 60 ans - ex ou fumeurs : 85 % - 63 % de fibroses - 27 % d'emphysèmes - 85 % d'épaississements pleuraux diffus 	<p>- Concordance entre lecteurs pour les plaques pleurales : kappa = 0.88, et pour la fibrose : kappa = 0.51</p> <p>- forte corrélation inverse entre l'étendue de la fibrose au scanner et la CPT (- 0.52 p < 0.001) et le DLCO (- 0.50 p < 0.001) - forte corrélation inverse entre l'étendue des épaissements pleuraux au scanner et la CPT (-0.49 p < 0.001) et la CV (- 0.50 p < 0.001)</p> <p>- la combinaison de variables TDM prédit 58 % de variabilité dans la CPT et 57 % de variabilité dans le DLCO.</p> <p>- l'application de l'équation des variables TDM issues du groupe initial au groupe suivant permet d'expliquer 52 % de variance de la CPT et 40 % de la variance du DLCO</p>
<p>Akkurt et al., 2006 (13)</p>	<p>Transversale Turquie</p>	<p>Connaître les effets respiratoires des expositions professionnelles à l'amiante et la participation des expositions environnementales à l'amiante</p> <p>- RP lues par 2 pneumologues indépendants - spirométrie (CVF, VEMS, rapport VEMS/CVF) - évaluation de la concentration atmosphérique en amiante au travail et de l'exposition environnementale</p>	<p>- 406 travailleurs de l'industrie du ciment (chrysotile) - concentration atmosphérique de fibres d'amiante au travail entre 0.2 à 0.76 fibres/ml - 24 % ont une possible exposition environnementale associée - âge moyen de 36.3 ans - 80 % d'ex ou fumeurs</p>	<p>- anomalies pleurales : 13.7 % - anomalies parenchymateuses ≥ 1/0 : 31.1 %</p> <p>- Le syndrome restrictif est associé à possible exposition environnementale associée (12.1 % <i>versus</i> 3.3 % (p > 0.01)). - La CVF est plus basse en cas d'exposition environnementale associée (97.8 % <i>versus</i> 104.5 %, p < 0.0001)</p> <p>- L'exposition environnementale est associée à la perte par rapport à la théorique de la CVF (- 4.3 (p < 0.05)) et du VEMS (- 4.6 (p < 0.05)) après ajustement sur la durée de l'exposition professionnelle et aux concentrations de l'exposition dans la régression logistique</p>

<p>Murlidhar et Kanhere, 2005 (159)</p>	<p>Transversale Inde</p>	<p>- décrire les anomalies radiographiques en lien avec amiante - RP - spirométrie</p>	<p>• 181 travailleurs d'une usine - 81 % travaillent dans les départements de fabrication d'amiante textile et friction - 19 % dans des départements moins exposés (maintenance...) - > 20 ans d'exposition - âge moyen : 54 ans - 77 % de non-fumeurs</p>	<p>• 23 % de maladies bénignes liées à l'amiante dont 82 % dans les départements fortement exposants. - 17 % des anomalies pleurales - 92 % des anomalies parenchymateuses • 2 cancers pleuro-pulmonaires • 66 % des maladies bénignes liées à l'amiante ont une CV en dessous de 80 % de la théorique • 34 % de crépitants des bases chez les maladies bénignes liées à l'amiante - 5 des porteurs d'anomalies pleurales ont des douleurs thoraciques contre un seul ayant des anomalies parenchymateuses (p = 0.05)</p>
<p>Piirilä et al., 2005 (189)</p>	<p>Transversale Finlande</p>	<p>Évaluer les causes d'éventuelles incapacités respiratoires dans une population de tabagiques exposée à l'amiante - HRCT de 1.5 mm (analyse sur 3 niveaux de coupes) - score semi-quantitatif fibrose, emphysème, adhérences pleurales, atélectasies... - spirométrie + CPT avec dilution à hélium + DLCO</p>	<p>590 travailleurs du bâtiment exposés à l'amiante - âge moyen 63 ans - durée d'exposition moyenne : 25.9 ans - 97 % d'ex ou fumeurs avec 23.9 PA en moyenne 5 groupes - 190 affections pleurales - 68 fibroses pulmonaires - 148 emphysèmes - 74 associations de fibrose pulmonaire et emphysème - 110 adhérences viscérales</p>	<p>- la présence de fibrose pulmonaire et d'emphysème est associée à une diminution modérée du VEMS (72.4 % de la théorique) et de la CV (83.8 % de la théorique) - la combinaison de fibrose pulmonaire et emphysème est associée à une diminution marquée de la diffusion pulmonaire (72.4 % de la théorique) et de la CPT (83.2 % de la théorique) mais pas avec les anomalies pleurales (respectivement 98.2 % et 90.2 % de la théorique) ou la fibrose seule (respectivement 93.0 % et 86.4 % de la théorique) - Pour les personnes qui combinent fibrose pulmonaire et emphysème, l'emphysème pulmonaire est le facteur le plus important qui détermine le degré d'anomalies fonctionnelles respiratoires (p<0.01 pour le DLCO) et pas la fibrose</p>
<p>Ameille et al., 2004 (18)</p>	<p>Rétrospective France (multicentrique)</p>	<p>Connaître la pertinence des 2 définitions radiographiques des épaissements pleuraux diffus : - définition 1 : épaissement pleural de la paroi (quelles que soient la largeur et l'étendue) associé et en continuité avec un comblement de angle cardiophrénique - définition 2 : épaissement pleural d'au moins 5 mm de large et étendu au moins un quart de la paroi avec ou sans comblement de</p>	<p>292 sujets exposés à l'amiante (dans la production de matériaux en amiante (70 %), des chantiers navals (6 %), de isolation (5 %), de la soudure (4 %)...) suspectés d'avoir une fibrose pleurale liée à l'amiante - 88 % d'hommes - âge moyen 58 ans - ex ou fumeurs : 68 % - durée d'exposition moyenne : 25 ans - latence depuis la 1^{re} exposition : 33 ans - 152 sujets de</p>	<p>• Avec la définition 1 : 11.8 % d'épaississements pleuraux diffus et 88.2 % de plaques pleurales - crachats chroniques (p < 0.05), dyspnée d'effort (p < 0.05) et douleurs thoraciques (p < 0.01) sont significativement plus fréquents lors d'un d'épaississement pleural diffus par rapport aux plaques pleurales. - le déclin de la CVF, du VEMS et de la CPT sont significativement plus observés lors d'un épaissement pleural diffus par rapport aux plaques pleurales, respectivement 81.1 % <i>versus</i> 96.1 % de la</p>

		<p>angle cardiophrénique</p> <p>Spirométrie + TLCO RP TDM en décubitus 4 lecteurs indépendants pour une triple lecture</p>	<p>Normandie avaient un IEC de 255 f/ml-années en moyenne</p>	<p>théorique ($p < 0.001$), 75.5 % <i>versus</i> 94.5 % de la théorique ($p < 0.001$) et 80.5 % <i>versus</i> 92.2 % de la théorique ($p < 0.001$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avec la définition 2 : 35.5 % d'épaississements pleuraux diffus et 64.5 % de plaques pleurales - pas de différence significative des signes cliniques ou des résultats fonctionnels respiratoires. - 81.3 % de ceux considérés avoir un épaississement pleural diffus avec la définition 2 sont considérés avoir des plaques pleurales avec la définition 1
<p>Paris et al., 2004 (175)</p>	<p>Épidémiologique Transversale</p> <p>France</p>	<p>Déterminer les critères associés à la fibrose pulmonaire au HRCT</p> <ul style="list-style-type: none"> - pléthysmographie + TLCO - RP de face lues par 3 lecteurs indépendants - 6 coupes de TDM haute résolution (HRCT) en procubitus lues par 3 lecteurs indépendants 	<ul style="list-style-type: none"> - 706 retraités de l'amiante textile et friction, navale, centrale thermique et isolation - 89 % d'hommes - âge moyen 65.2 ans - durée moyenne d'exposition : 25 ans - indice cumulé d'exposition (IEC) est de 137.9 f/ml-années - 63 % d'ex ou fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> • l'asbestose au HRCT est associée : <ul style="list-style-type: none"> - à l'âge ($p < 0.001$) ; OR des ≥ 70 ans comparé < 60 ans : 6.4 (1.9-21.6) - à ICE ($p = 0.008$) ; OR des ≥ 100 comparé aux < 25 f/ml-années : 6.1 (1.5-25.9) - à la présence de crépitants ($p = 0.007$) ; OR = 2.2 (1.2-4.0) - au degré de profusion à la RP ($p < 0.001$) - à la présence d'anomalies pleurales à la RP ($p = 0.046$) ; OR = 1.8 (1.0-3.3) - seulement au % de la valeur théorique de la CPT (89.2 % de la valeur théorique pour les fibres de grade 2-3 à la TDM contre 94.6 % pour les grades 0-1 ($p = 0.016$)) • pour le diagnostic de l'asbestose : <ul style="list-style-type: none"> - une CPT < 80 % de la valeur théorique a une sensibilité de 27 % et une spécificité de 85 % par rapport au HRCT - un TLCO < 80 % de la valeur théorique a une sensibilité de 15 % et une spécificité de 88 % par rapport au HRCT
<p>Alfonso et al., 2004 (14)</p>	<p>Transversale et longitudinale (vita A programme)</p> <p>Australie</p>	<p>Effet de l'exposition au crocidolite sur la fonction respiratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP lues par 3 lecteurs indépendants - spirométrie annuelle 	<p>1 392 sujets dont 59 % de travailleurs mine crocidolite et 41 % de résidents</p> <ul style="list-style-type: none"> • travailleurs - 92 % hommes - âge moyen 59 ans - durée moyenne d'exposition : 1 an - exposition cumulée (ICE) moyenne : 24.7 f/ml-années - ex ou fumeurs 76 % - asbestose à la RP : 	<ul style="list-style-type: none"> - IEC est associé à une diminution du VEMS et CV ($p = 0.001$) - les asbestoses à la RP sont associées à un niveau plus bas de VEMS et CV ($p < 0.001$) - les sujets exposés jeunes à l'amiante ont des niveaux plus bas de VEMS et CV ($p < 0.001$) - pas d'interaction significative du tabac et de l'amiante sur la fonction respiratoire

			<p>17.6 %</p> <ul style="list-style-type: none"> • résidents - 47 % hommes - âge moyen 51 ans - durée moyenne d'exposition : 3 ans - exposition cumulée moyenne : 6.9 f/ml-années - ex ou fumeurs 51 % - asbestose à la RP : 1.4 % 	
<p>Sette et al., 2004 (212)</p>	<p>Épidémiologique Transversale</p> <p>Brésil</p>	<p>Connaître la sensibilité de la TDM par rapport à RP et évaluer la relation entre les anomalies interstitielles à la TDM et les anomalies des échanges gazeux au repos et à l'exercice</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDM en procubitus coupes 2 mm tous les centimètres - RP de face - 3 lecteurs - spirométrie + TLCO + gradient de pression alvéolo-artériel de oxygène au repos et à l'exercice - score de fibrose (extension – sévérité) de A à E 	<p>82 exposés à l'amiante (65.5 % de l'industrie amiante-ciment et 34,5 % des mines de chrysotile) avec des anomalies interstitielles à la TDM</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 64 ans - durée moyenne 14 ans d'exposition - latence moyenne de la 1^{re} exposition > 15 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de corrélation entre l'extension des anomalies à la TDM et des variables cliniques, ni avec des valeurs spirométriques • Pour les asbestoses sévères (groupes D et E) <ul style="list-style-type: none"> - CV et VEMS en dessous de la valeur limite (p < 0.05) - baisse du TLCO et augmentation du gradient de pression alvéolo-artériel de oxygène à l'exercice (p < 0.01) • Anomalies d'échanges des gaz pulmonaires (TLCO et/ou $\Delta P(A-a)O_2/VO_2$) <ul style="list-style-type: none"> - associées à l'étendue de l'asbestose (groupe D : OR : 2.79 (1.14-8.90) et groupe E: OR : 4.71 (1.43-15.52), à la présence de bandes parenchymateuses (OR : 1.82 (1.99-9.98)) et à la présence de nodules sous pleuraux (OR : 1.34 (1.23-11.89)) à la TDM - non associées avec les plaques pleurales - VPP : 75 %, Se : 26 %, VPN : 84.9 %, Sp : 76.3 % des asbestoses sévères à la TDM - VPP : 51.7 %, Se : 77 %, VPN : 96.6 %, Sp : 76.3 % des asbestoses sévères à la RP
<p>Whitehouse, 2004 (246)</p>	<p>Suivi de cohorte pendant 35 mois</p> <p>États-Unis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RP face et profil lues par un radiologiste - seule la moitié a une HRCT - spirométrie + bronchodilatateur + pléthysmographie + DLCO 	<p>Mine vermiculite (trémolite)</p> <p>123 sujets :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70 % d'anciens travailleurs • 22 % de membres de la famille • 8 % d'expositions environnementales - 80 % d'hommes - âge moyen : 66 ans - 79 % ex ou fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> - 100 % d'anomalies pleurales - anomalies pleurales sans atteinte interstitielle chez 54.5 % - accélération de la perte des paramètres spirométriques (de 2.2 % par an pour la CV, de 2.3 % par an pour la CPT, de 3.0 % par an pour le TLCO) chez 76 % des sujets 40 ans après la dernière exposition. Cette perte est comparable chez ceux ayant des anomalies pleurales seules (respectivement 2.2 %, 2.3 %, 2.9 %). - 64 % ont une perte de > 1 %/an de la CV - le TLCO décline plus

				rapidement que la CV et la CPT chez les porteurs d'anomalies pleurales avec anomalies interstitielles - Pas de relation entre l'étendue des anomalies pleurales à la RP et la perte de la fonction respiratoire
Bohnker et al., 2004 (41)	Épidémiologique Transversale sur cohorte (NAMSP) entre 1991 et 1999 États-Unis	Étude des effets de l'exposition à l'amiante sur la fonction respiratoire - spirométrie	- hommes caucasiens - 98 312 résultats analysés - 4 groupes d'exposition (aucune, passée, directe, indirecte) - durée moyenne d'exposition : 15 ans - durée du tabagisme : 15.7 ans	• analyse par régression linéaire : - petit effet protecteur de l'exposition à l'amiante sur le CVF (t = 4.2 p = 0.0001) et le VEMS (t = 3.2 p = 0.001) qui croissent durant la période - interaction négative démontrée entre l'exposition à l'amiante et le tabac (CVF (t = - 5.7 p = 0.0001) et le VEMS (t = 6.5 p = 0.0001) qui croissent durant la période
Ohar et al., 2004 (163)	Épidémiologique Transversale États-Unis	- Évaluation des maladies liées à l'amiante par RP et EFR - RP lu par un lecteur expérimenté et un relecteur - spirométrie +/- capacité pulmonaire totale - Pas de TDM	3 383 exposés à l'amiante - 96 % d'hommes - âge moyen 65 ans - latence depuis 1 ^{re} exposition en moyenne de 41 ans - 78 % d'ex ou fumeurs 5 groupes : • 243 contrôles (exposés sans anomalie RP) • ILO bas (entre 0/0 et 1/1) (n = 2685) • ILO haut, (≥ 1/1) (n=312) • un groupe CBP (n = 63), • un groupe mésothéliome (n = 80)	- Score ILO bas : 54 % de plaques pleurales - Score ILO haut : 81 % de plaques pleurales - Score ILO haut : associé à âge, tabac, latence de l'exposition par rapport ILO bas (p < 0.001) - la CPT ne diffère pas chez les ILO haut et les ILO bas - les CBP et mésothéliomes ont une plus longue latence (de 46 ans) que les contrôles et ceux avec ILO bas (40 ans) - EFR normale dans 41.8 % - syndrome obstructif dans 25.4 % - syndrome restrictif dans 19,3 % - syndrome mixte dans 6 %
Lebedova et al., 2003 (128)	Transversale République tchèque	Effet des anomalies pleurales sur la fonction respiratoire - RP de face lue par un radiologue et une équipe de 3 médecins expérimentés - HRCT de 1 mm tous les 10 mm en décubitus et 3 à 4 coupes en procubitus - catégorie de plaques pleurales : 0 = non démontrée, 1 = petite, 2 = moyenne, 3 = large, 4 = très large. - phétysmographie (CPT, CV, VEMS, DEM25-75, DEM75) + TLCO	- 162 travailleurs de l'industrie de l'amiante sans signe radiographique de fibrose - âge moyen 56 ans - durée de l'exposition en moyenne : 25.6 ans 2 groupes : • 60 % avec anomalies pleurales • 40 % sans anomalies pleurales	- 46.3 % d'anomalies parenchymateuses au HRCT dont 10.5 % d'asbestoses probables - les valeurs moyennes des paramètres respiratoires sont normales ou seulement légèrement plus basses que la normale dans les 2 groupes - tous les paramètres respiratoires sauf le DLCO sont significativement abaissés chez les porteurs de lésions pleurales par rapport aux non-porteurs - pas d'interaction significative sur CPT et VEMS, des anomalies pleurales et parenchymateuses - diminution de la CPT et du VEMS si plaques pleurales

				<p>médium à très large (catégories 2, 3 et 4) respectivement 92 % et 85 % de la théorique par rapport aux plaques pleurales non démontrées et petites (catégories 0 et 1) respectivement 102 % et 96 % de la théorique</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les anomalies pleurales associées à une fibrose parenchymateuse : diminution de la CV avec les lésions pleurales médium (catégorie 2) : 83 % de la théorique <i>versus</i> 106 % pour la catégorie 1 - pour les anomalies pleurales sans anomalies parenchymateuses : diminution de la CV avec les lésions pleurales larges (catégorie 3) : 91 % de la théorique <i>versus</i> 106 % pour les catégories 0, 1 et 2.
Erdoğan et al., 2003 (74)	<p>Suivi longitudinal sur 7 ans (entre 1992 et 1999)</p> <p>Turquie</p>	<p>Évaluer les effets à long terme de l'exposition au chrysotile sur la fonction respiratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - spirométrie + TLCO + KCO - RP lues par 3 lecteurs indépendants - HRCT si anomalie à la RP 	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 74 travailleurs actifs exposés à l'amiante des garnitures de freins : <ul style="list-style-type: none"> - 100 % d'hommes - âge moyen 37 ans - durée d'exposition moyenne à la fin de l'étude est de 10 ans - 68 % de fumeurs avec 15 PA en moyenne • 12 non exposés : <ul style="list-style-type: none"> - 100 % d'hommes, - âge moyen 36 ans - 100 % fumeurs avec 12 PA en moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> - déclin du TLCO (de 10 % de la théorique) et KCO (de 34 % de la théorique) après 7 ans d'exposition quel que soit le statut tabagique même en l'absence d'asbestose à la RP (p = 0.0001) - diminution (de 7 % de la théorique) significative (p = 0.05) du DEM 75 (traduisant une obstruction des petites voies aériennes) chez les exposés quelque soit le statut tabagique - minime réticulation à la RP chez 10 exposés, tous fumeurs dont la HRCT a confirmé la présence d'épaississements péribronchiolaires résultant du tabac
Algranti et al., 2001 (15)	<p>Rétrospective</p> <p>Brésil</p>	<p>Évaluer les effets non cancéreux de l'exposition à l'amiante-</p> <ul style="list-style-type: none"> - spirométrie - RP lues par 3 lecteurs indépendants - HRCT avec des coupes de 1.5 à 2 mm tous les 15 mm en procubitus lus par consensus de 2 radiologistes et 4 pneumologues 	<p>828 anciens travailleurs de l'industrie amianteciment</p> <ul style="list-style-type: none"> - 92 % hommes - âge moyen 51 ans - durée moyenne 12 ans - latence depuis la 1^{re} exposition : de 25 ans en moyenne - exposition cumulée (ICE) moyenne : 79.9 f/ml-années - ex ou fumeurs 63.5 % 	<ul style="list-style-type: none"> - CV et VEMS déclinent avec l'augmentation de la profusion pulmonaire (résultats non fournis) - CV et VEMS plus bas avec la latence (p < 0.0001), et aussi la durée (p < 0.001) et l'exposition cumulée (p < 0.0002) - Syndrome restrictif associé à l'asbestose OR : 5.2 (2.5-11.0), à la dyspnée OR : 2.3 (1.1-2.4), à l'épaississement pleural OR : 1.5 (1.2-2.7) - Syndrome obstructif associé à l'épaississement pleural OR : 1.4 (1.1-2.1)

<p>Wang et al., 2001 (243)</p>	<p>Cas-témoins Japon</p>	<p>Décrire les anomalies fonctionnelles respiratoires chez les travailleurs de l'amiante et les comparer à celles vues à la RP</p> <p>- RP lues par 3 lecteurs (radiologue, pneumologue et médecin de pathologie professionnelle) - spirométrie + TLCO + VR en hélium</p>	<p>2 groupes sans exposition environnementale à l'érionite :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 269 travailleurs de la fabrication de produits amiantés (chrysotile) <ul style="list-style-type: none"> - 52.8 % d'hommes - ex ou fumeur 46.1 % - durée de l'exposition en moyenne 20 ans • 274 sujets contrôles sans exposition <ul style="list-style-type: none"> - 65.4 % d'hommes 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chez les exposés</u> 26.4 % d'asbestoses 11.9 % d'épaississements pleuraux 6.7 % de plaques pleurales • <u>chez les non-exposés</u> pas d'asbestose ni plaques pleurales mais 1.1 % d'épaississements pleuraux • Diminution significative ($p < 0.01$) de la CPT, CV, VEMS, DEM 50 et DEM 25 et du TLCO chez les exposés masculins par rapport non exposés <ul style="list-style-type: none"> - le tabac aggrave le syndrome obstructif des travailleurs de l'amiante - chez les porteurs d'une asbestose seule le TLCO est diminué (résultats non vus) • Dans l'analyse par la régression linéaire, avec ajustement sur l'exposition, l'asbestose et les anomalies pleurales : l'exposition à l'amiante est associée chez les hommes à des diminutions du VEMS ($R^2 = 0.51$) et/ou de la CVF ($R^2 = 0.56$) et/ou du DLCO ($R^2 = 0.53$)
<p>Van Cleemput et al., 2001 (229)</p>	<p>Épidémiologique Transversale Belgique</p>	<p>Évaluer la relation entre la taille des plaques pleurales vues au scanner haute résolution et le niveau d'exposition passé à l'amiante et la fonction respiratoire</p> <p>- RP - au moins une TDM haute résolution tous les 10 ou 30 mm - spirométrie + transfert du CO</p> <p>- 3 lecteurs indépendants</p>	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 73 travailleurs exposés à l'amiante de l'industrie amiantéciment <ul style="list-style-type: none"> - dont 21 (29 %) avec une asbestose - exposition cumulée moyenne : 26.3 f x années/ml (modérée) - durée moyenne d'exposition : 25 ans - âge moyen 43.5 ans - 85 % ex ou fumeurs avec 11 PA en moyenne • groupe contrôle (21 personnels hospitaliers) <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 44.5 ans - 76 % ex ou fumeurs avec 13.4 PA en moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> - 70 % de plaques pleurales chez les exposés à la TDM et aucune dans le groupe contrôle - pas de différence significative de la fonction respiratoire chez exposés par rapport aux contrôles, ni chez les porteurs de plaques pleurales et les non-porteurs - l'étendue des plaques n'est pas corrélée à la fonction respiratoire
<p>Topçu et al., 2000 (227)</p>	<p>Épidémiologique Transversale Turquie</p>	<p>Évaluer l'intérêt de la TDM haute résolution (HRCT) du thorax entier chez des porteurs de plaques pleurales bilatérales très étendues radiographiques liées à une exposition environnementale à</p>	<p>- 26 porteurs de plaques pleurales bilatérales très étendues radiographiques liées à une exposition environnementale à l'amiante - 58 % d'hommes</p>	<p>- pas de lien significatif entre la présence d'épaississement pleural apical avec l'âge, la durée de l'exposition, la latence et la moyenne de la CV par rapport aux autres anomalies pleurales</p>

		<p>l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP - TDM haute résolution (HRCT) du thorax entier - 2 lecteurs expérimentés - spirométrie 	<ul style="list-style-type: none"> - âge moyen de 55 ans - durée moyenne d'exposition est de 28 ans - la latence depuis la 1^{re} exposition de 55 ans en moyenne - 54 % d'ex ou fumeurs avec en moyenne 20 PA 	
<p>Kilburn et al., 2000 (117)</p>	<p>Transversale États-Unis</p>	<p>Relation entre asbestose et syndrome restrictif</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP de face et de profil lues par un lecteur - spirométrie + CPT 	<p>Parmi 12 856 travailleurs exposés à l'amiante dans la construction de bâtiments et de bateaux pendant au moins 5 ans et ayant commencé au moins 15 ans plus tôt (27 % avaient une asbestose radiographique), 2 groupes ont été sélectionnés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 85 asbestoses à la RP (ILO \geq 2/2) <ul style="list-style-type: none"> - 100 % hommes - âge moyen 68 ans - durée moyenne d'exposition 33 ans - ex ou fumeurs 95 % ayant fumé en moyenne 37 ans - 33 % d'anomalies pleurales associées à la RP • 52 syndromes restrictifs (CPT et CV < 80 % de la théorique) <ul style="list-style-type: none"> - 100 % hommes - âge moyen 51 ans - durée moyenne de l'exposition 30 ans - ex ou fumeurs ayant fumé en moyenne 19 ans - 27 % d'anomalies pleurales à la RP 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Dans le groupe des asbestoses</u> à la RP (ILO \geq 2/2), la CPT est normale (105.5 % de la théorique) mais il existe un syndrome obstructif associé (Tiffeneau à 65.5 %) avec augmentation de l'air trappé (VR/CPT à 154.4 % de la théorique) entraînant une diminution de la CV (82.7 % de la théorique) • <u>Dans le groupe des restrictifs</u> : <ul style="list-style-type: none"> - la CPT est 72.6 % de la théorique avec une diminution de la CV (61.5 % de la théorique). - 50 % d'asbestoses avec une profusion moyenne 1/0 à la RP - la restriction est associée à une réduction des débits moyens (DEM 25-75 à 59.8 % de la théorie)
<p>Soulat et al., 1999 (220)</p>	<p>Épidémiologique Transversale France</p>	<p>Caractériser les effets des fortes expositions à l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - spirométrie - RP - TDM en haute résolution, en procubitus, sans injection, avec des coupes contiguës de 1 mm 	<p>170 anciens travailleurs d'une usine fabriquant des fertilisants</p> <ul style="list-style-type: none"> - 91 % ont été exposés de façon certaine à l'amiante dont 66 % avec une forte exposition (calorifugeage durant la maintenance annuelle) - 31 % avaient été mineurs de charbon - âge moyen 65 ans - durée moyenne 13 ans d'exposition - latence depuis 1^{re} exposition en moyenne de 39 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - 66.5 % épaissements pleuraux à la TDM dont 72 % calcifiées. Pas d'épaississement pleural diffus à la TDM - 21 % d'anomalies parenchymateuses à la TDM - 2 % avaient des bandes parenchymateuses à proximité de plaques pleurales à la TDM - les valeurs spirométriques ne sont pas associées aux anomalies pleurales ou parenchymateuses à la TDM

			- 62 % d'ex ou fumeurs avec en moyenne 23 PA	
Michel et al., 1999 (149)	Épidémiologique Transversale France	Critères de sélection des sujets exposés à l'amiante relevant d'un TDM haute résolution de dépistage - EFR (avec VR hélium + TLCO) - TDM haute résolution sans injection tous les centimètres en décubitus dorsal +/- procubitus	150 exposés à l'amiante répartis en 2 groupes : • un groupe chrysotile (44 %) avec des concentrations atmosphériques > 50 f/ml • et un groupe chrysotile + crocidolite (56 %) avec des concentrations atmosphériques entre 0,1 à 0,6 f/ml - âge moyen 55 ans - durée moyenne 9 ans d'exposition - latence moyenne de la 1 ^{re} exposition est de 26 ans	- 43 % de plaques pleurales dont 6 % de calcifications pleurales - 7 % épaissements pleuraux diffus - 2 % de pleurésies - 7 % d'asbestoses - pas de CBP ni mésothéliome - DEM 75 classe 57 % des sujets avec anomalies TDM (indépendant du tabagisme) (p = 0.0243)
Bekkelund et al., 1998 (34)	Descriptive Norvège	- Évaluation des performances de l'IRM dans la détection de modifications liées à l'exposition à l'amiante comparées à RP et EFR - IRM - RP F + P lues par 3 lecteurs indépendants, classées en 4 groupes (ILO de 0 à 3) - spirométrie - pas de TDM	17 hommes exposés à l'amiante (mécaniciens, charpentiers, pêcheurs) avec des anomalies à la RP - 100 % d'hommes - âge moyen 62 ans - durée de l'exposition en moyenne : 24.6 ans - 75 % de fumeurs	- le VEMS est corrélé négativement avec le score de fibrose à l'IRM (r = - 0.4, p = 0.032), mais pas avec les autres paramètres de la fonction respiratoire

Conclusions

- Les asbestoses sévères sont souvent associées significativement à une baisse de la capacité pulmonaire totale et de la diffusion pulmonaire sans être forcément inférieure à 80 % de la théorique
- Les effets sur la fonction respiratoire de l'exposition à l'amiante et des pathologies pleurales ne sont pas bien établis (trouble restrictif, obstructif, des petites voies aériennes)

2.11 Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : radiographie pulmonaire

	Type d'étude	Objectif de l'étude Méthode	Population	Résultats
Ochsmann et al., 2010 (162)	Étude longitudinale Allemagne	Interpréter de façon comparative et connaître la variabilité interlecteurs de la RP et de la TDM dans une cohorte d'anciens travailleurs exposés à l'amiante - examen annuel pendant 4 ans avec RP et TDM haute résolution avec coupes de 1 mm - La grille ILO 1998 est utilisée pour la RP et une grille spécifique déduite de la classification ILO est utilisée pour la TDM (si les petites opacités irrégulières ont une profusion de 1, la plus forte profusion est utilisée et notée : s'/t'/u' ≥ 1) - 10 paires de lecteurs expérimentés	636 anciens travailleurs exposés à l'amiante il y a > 20 ans ou avec des plaques pleurales à la radiographie pulmonaire - 91.8 % d'hommes - âge moyen 63 ans - durée d'exposition moyenne 19 ans - latence moyenne depuis la 1 ^{re} exposition : 43 ans - 70 % d'ex ou fumeurs	- 3.4 % d'asbestoses à la RP (ILO ≥ 1/1) et 10 % d'asbestoses limites à la RP (ILO ≥ 1/0) - 35.4 % d'asbestoses (s'/t'/u' ≥ 1) et 6.3 % asbestoses limites (profusion 0/1) - 37.9 % d'anomalies pleurales à la RP et 55.3 % à la TDM • Concordance interlecteurs (kappa : k) : - calcification pleurale : k à 0.63 et 0.64 respectivement pour RP et TDM - plaque pleurale : k à 0.43 et 0.46 respectivement pour RP et TDM - petites opacités irrégulières : k à 0.27 et 0.25 respectivement pour RP et TDM - épaissement pleural diffus : k à 0.15 et 0.25 respectivement pour RP et TDM • Après 4 ans de suivi la concordance interlecteurs au scanner : - augmente pour les calcifications pleurales (k passe de 0.55 à 0.7) et pour le rayon de miel (k passe de 0.19 à 0.61) - diminue pour les petites opacités irrégulières (k passe de 0.33 à 0.05)
Clin et al., 2009 (57)	Suivi de cohorte sur 5 ans France	Comparer la sensibilité et la spécificité du scanner thoracique faiblement irradiant et de la RP dans le dépistage tous les 2 ans du CBP en fonction de la taille des nodules détectés - 2 lecteurs indépendants	- 972 anciens travailleurs exposés à l'amiante (textile, friction, métallurgie, construction navale...) - 95 % d'hommes - âge moyen de 61 ans - 68 % ex ou fumeurs	• 23 % de nodules à la TDM contre 5 % à la RP - sensibilité RP/TDM respectivement 33 et 83 % pour les nodules de plus de 2 mm de diamètre - spécificité RP/TDM respectivement 95 et 78 % pour les nodules de plus de 2 mm de diamètre - Le seuil de 5 mm pour surveiller un nodule au scanner donne une sensibilité de 79 % et une spécificité de 92 % • 24 CBP (13 au 1 ^{er} bilan, 5 au second et 2 au 3 ^e) dont 12 vus à la TDM, 8 vus à la RP. 57 % de stade I, 4 cancers d'intervalle. • taux de détection des cancers

				bronchopulmonaires à la RP 0.82 % et 2.16 % à la TDM •5 mésothéliomes
Fasola et al., 2007 (78)	Épidémiologique Transversale Italie	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluer la faisabilité de l'utilisation de la TDM faiblement irradiante dans le diagnostic précoce du cancer broncho-pulmonaire (CBP) et du mésothéliome - Comparaison avec RP de face et profil - Lecture par 2 radiologistes indépendants - Biopsie sous scanner, thoracoscopie et bronchoscopie étaient faites pour confirmer les cas suspects de malignité 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 045 travailleurs exposés à l'amiante (professions non connues) - âge moyen 58 ans - durée moyenne d'exposition de 30 ans - 75 % exposés pour la 1^{re} fois il y a plus de 32 ans - 66 % d'ex ou fumeurs avec 18.5 PA en moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> • 44 % avait au moins un nodule non calcifié à la TDM et 4 % à la RP. • Pas d'association de l'âge, de la durée d'exposition à l'amiante, ni du délai depuis la 1^{re} exposition avec les nodules ; association avec tabagisme à > 25PA (OR = 1.49 (1.06-2.09)) • 9 CBP (dont 8 stade I et 1 stade IIA). tous sauf un chez des ex ou fumeurs - aucun CBP vu à la RP - prévalence CBP : 0,86 % • Aucun mésothéliome diagnostiqué • 70 % avaient des plaques pleurales à la TDM contre 44 % à la RP. • Les plaques pleurales associées : <ul style="list-style-type: none"> - à l'âge (significatif à partir 55 ans, OR = 1.61 (1.14-2.27)), - au tabagisme (OR = 1.57 (1.06-2.34)) - à la latence depuis la 1^{re} exposition (significativement si > à 30 ans, OR = 1.74 (1.08-2.79)) - mais pas à la durée de cette exposition.
Vieriko et al., 2007 (239)	Épidémiologique Transversale Finlande	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluer la faisabilité de l'utilisation de la TDM faiblement irradiante dans le diagnostic précoce du cancer broncho-pulmonaire (CBP). - Comparaison avec RP de face - Lecture par 2 radiologistes indépendants 	<ul style="list-style-type: none"> - 633 travailleurs exposés à l'amiante (90 % en construction) - âge moyen 64.5 ans - durée moyenne d'exposition : 19 ans - index d'exposition > 70 - 78 % d'ex ou fumeurs avec 17.2 PA en moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> • 14 % avaient au moins un nodule non calcifié à la TDM et 6 % à la RP • 5 CBP (dont 2 au stade Ia et 3 au stade IIb). Tous chez des ex ou fumeurs - 1 seul CBP vu à la RP - prévalence CBP : 0,79 % • 1 mésothéliome diagnostiqué
Akkurt et al., 2006 (13)	Transversale Turquie	<ul style="list-style-type: none"> Connaître les effets respiratoires des expositions professionnelles à l'amiante et la participation des expositions environnementales à l'amiante - RP lues par 2 pneumologues indépendants - spirométrie (CVF, VEMS, rapport 	<ul style="list-style-type: none"> - 406 travailleurs de l'industrie du ciment (chrysotile) - concentration atmosphérique de fibres d'amiante au travail est entre 0.2 à 0.76 fibres/ml - 24 % ont une possible exposition environnementale associée - âge moyen de 36.3 ans - 80 % d'ex ou fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> • anomalies pleurales : 13.7 % - anomalies parenchymateuses ≥ 1/0 : 31.1 % - la prévalence des anomalies parenchymateuses ≥ 1/0 est supérieure chez les travailleurs ayant une possible exposition environnementale associée (44.2 % <i>versus</i> 26.6 % (p = < 0.01)) après ajustement sur l'âge, le tabac et l'exposition professionnelle • régression logistique :

		VEMS/CVF) - évaluation de la concentration atmosphérique en amiante au travail et de l'exposition environnementale		- l'exposition environnementale est associée aux anomalies parenchymateuses $\geq 1/0$ (OR = 2.4 (1.4-4.1)) - les anomalies parenchymateuses sont associées aux concentrations de l'exposition professionnelle (OR = 2.0 (1.3-3.1)) (mais pas à la durée de l'exposition) et à l'âge (OR = 1.1 (1.0-1.1)).
Dell et al., 2006 (69)	2 études transversales dans une cohorte de 1990 et 1999 États-Unis	- description de l'évolution des anomalies parenchymateuses radiographiques dans une cohorte de suivi médical lié à une exposition à l'amiante dans la marine - examen clinique et RP annuels - lecteurs de RP inconnus	- 233 353 RP - 97 % d'hommes - âge moyen : 46 ans - niveau d'exposition à l'amiante inconnu - statut tabagique inconnu	<ul style="list-style-type: none"> • 13.9 % de pneumoconioses radiographiques - la proportion de pneumoconioses radiographiques décroît significativement entre 1990 et 1999 (respectivement 15.5 % contre 9.7 %) - prévalence d'anomalies parenchymateuses est de 3.6 % (5 % en 1990 et 2.3 % en 1999) ($p < 0.0001$) - anomalies pleurales (2.4 % en 1990 et 1.4 % en 1999) ($p < 0.0001$) • Les anomalies radiographiques sont associées : <ul style="list-style-type: none"> - à l'âge : OR = 27.57 (14.75-51.53) pour les 60-69 ans comparés aux < 20 ans - au sexe masculin : OR = 5.84 (5.02-6.80)
Reid et al., 2005 (198)	Suivi de cohorte Australie	Évaluer le risque de l'asbestose et la dose cumulée d'amiante dans le risque de CBP entre 1990 et 2002 - RP	1 988 sujets répartis en 2 groupes <ul style="list-style-type: none"> • 1 196 travailleurs de la mine d'amiante (crocidolite) • 792 résidents proche de la mine <ul style="list-style-type: none"> - 73 % d'hommes - âge moyen 52 ans - latence depuis la 1^{re} exposition : 31 ans - exposition cumulée moyenne : 5 f/ml-années - 73 % d'ex ou fumeurs - 12 % d'asbestoses au début de l'étude à la RP (ILO $\geq 1/0$) 	<ul style="list-style-type: none"> - 58 CBP entre 1990 et 2002 dont 90 % sont des hommes - le risque de CBP chez les personnes sans asbestose au début du suivi est associée à l'importance de l'exposition cumulée (OR = 1.31 (1.09-1.26)). - le risque de CBP augmente significativement avec l'existence d'une asbestose radiographique initiale chez les mineurs et les ex-résidents (OR = 1.94 (1.09-3.46)).
Murlidhar et Kanhere, 2005 (159)	Transversale Inde	- décrire les anomalies radiographiques en lien avec amiante - RP - spirométrie	<ul style="list-style-type: none"> • 181 travailleurs d'une usine - 81 % travaillent dans les départements de fabrication d'amiante textile et friction - 19 % dans des départements moins exposés (maintenance...) <ul style="list-style-type: none"> - > 20 ans d'exposition - âge moyen : 54 ans - 77 % de non-fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> • 23 % de maladies bénignes liées à l'amiante dont 82 % dans les départements fortement exposants avec : <ul style="list-style-type: none"> - 17 % d'anomalies pleurales - 92 % d'anomalies parenchymateuses • 2 cancers pleuro-pulmonaires • 5 des porteurs d'anomalies pleurales ont des douleurs thoraciques contre un seul ayant des anomalies

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

				parenchymateuses (p = 0.05)
Muller et al., 2005 (155)	2 études transversales dans une cohorte de 1990 et 1999	- description de l'évolution des anomalies pleurales radiographiques dans une cohorte de suivi médical lié à une exposition à l'amiante dans la marine - examen clinique et RP de face annuels - lecteurs expérimentés de RP	- 233 353 RP - 97 % d'hommes - âge moyen est de 46 ans - niveau d'exposition à l'amiante inconnu - statut tabagique inconnu - données spirométriques inconnues	- 2.35 % d'épaississements pleuraux radiographiques - la proportion d'anomalies pleurales radiographiques décroît significativement avec les tranches d'âge entre 30 et 59 ans (p < 0.0001)
Cullen et al., 2005 (64)	Suivi de cohorte (CARET) 1989-2002 États-Unis	Évaluer le risque relatif de CBP en présence ou non d'asbestose radiographique - RP de face lue par un lecteur (avec relecture d'un échantillon) - spirométrie	- 3 897 hommes ex ou fumeurs (arrêt depuis < 15 ans) exposés fortement à l'amiante (dont 80 % en construction navale) - âge moyen 57 ans - tabagisme cumulé moyen : 43 PA - durée moyenne de l'exposition à l'amiante : 27 ans et de 19 ans dans une entreprise à haut risque 3 sous-cohortes : • tous les exposés • éligibles par l'histoire professionnelle • éligibles par l'histoire professionnelle avec ILO < 1/0	- 241 CBP (incidence de 0.59 %) - 47 % ont des anomalies pleurales - 39 % ont une asbestose • La présence de plaques pleurales au bilan initial est associée à un risque accru de CBP (OR = 1.44. IC 95 % 1.15-1.79) par rapport aux non exposés mais pas différence avec les exposés sans plaques - excès de CBP chez les porteurs d'asbestose RP ≥ 1/0 (OR = 1.42 (1.12-1.79)) avec un effet dose - excès de risque de CBP avec la prise de vitamines chez les asbestoses > 1/0 (OR = 2.72 (1.57-4.73)) avec un effet dose • En l'absence d'asbestose à la RP : - l'exposition plus de 40 ans est associée à un surrisque de CBP : OR = 5.17 (1.61-16.6) que chez ceux ayant été exposés entre 5 et 10 ans - le risque de CBP est associé avec une latence de la fin d'exposition > 5 ans : OR = 2.10 (1.07-4.10)
Ameille et al., 2004 (18)	Rétrospective France (multicentrique)	Connaître la pertinence des 2 définitions radiographiques des épaississements pleuraux diffus : - définition 1 : épaississement pleural de la paroi (quelles que soient la largeur et l'étendue) associé et en continuité avec un comblement de angle cardiophrénique. - définition 2 : épaississement pleural d'au moins 5 mm de large et étendu au moins un quart de la paroi avec ou sans	292 sujets exposés à l'amiante (dans la production de matériaux en amiante (70 %), des chantiers navals (6 %), de isolation (5 %), de la soudure (4 %)...) suspectés d'avoir une fibrose pleurale liée à l'amiante - 88 % d'hommes - âge moyen 58 ans - ex ou fumeurs : 68 % - durée d'exposition moyenne : 25 ans - latence depuis la 1 ^{re} exposition : 33 ans - 152 sujets de Normandie avaient un IEC de	• Avec la définition 1 : 11.8 % d'épaississements pleuraux diffus et 88.2 % de plaques pleurales - crachats chroniques (p < 0.05), dyspnée d'effort (p < 0.05) et douleurs thoraciques (p < 0.01) sont significativement plus fréquents lors d'un d'épaississement pleural diffus par rapport aux plaques pleurales. - le déclin de la CVF, celui du VEMS et de la CPT sont significativement plus observés lors d'un d'épaississement pleural diffus par rapport aux plaques pleurales, respectivement 81.1 % <i>versus</i>

		<p>comblement de angle cardiophrénique.</p> <p>Spirométrie + TLCO RP TDM en décubitus 4 lecteurs indépendants pour une triple lecture</p>	<p>255 f/ml-années en moyenne</p>	<p>96.1 % de la théorique (p < 0.001), 75.5 % <i>versus</i> 94.5 % de la théorique (p < 0.001) et 80.5 % <i>versus</i> 92.2 % de la théorique (p < 0.001).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avec la définition 2 : 35.5 % d'épaississements pleuraux diffus et 64.5 % de plaques pleurales - pas de différence significative des signes cliniques ou des résultats fonctionnels respiratoires. - 81.3 % de ceux considérés avoir un épaississement pleural diffus avec la définition 2 sont considérés avoir des plaques pleurales avec la définition 1
Whitehouse 2004 (246)	<p>Suivi de cohorte pendant 35 mois</p> <p>États-Unis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RP face et profil lues par un radiologiste - seule la moitié a une HRCT - spirométrie + bronchodilatateur + pléthysmographie + DLCO 	<p>Mine vermiculite (trémolite)</p> <p>123 sujets :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 70 % d'anciens travailleurs - 22 % de membres de la famille - 8 % d'expositions environnementales - 80 % d'hommes - âge moyen : 66 ans - 79 % ex ou fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> - 100 % d'anomalies pleurales - anomalies pleurales sans atteinte interstitielle chez 54.5 % - accélération de la perte des paramètres (CV, CPT, TLCO) chez 76 % des sujets 40 ans après la dernière exposition. Cette perte est comparable chez ceux ayant des anomalies pleurales seules. - 64 % ont une perte de > 1 %/an de la CV - le TLCO décline plus rapidement que la CV et la CPT chez les porteurs d'anomalies pleurales avec anomalies interstitielles - Pas de relation entre l'étendue des anomalies pleurales et la perte de la fonction respiratoire
Sette et al., 2004 (212)	<p>Épidémiologique Transversale</p> <p>Brésil</p>	<p>Connaître la sensibilité de la TDM par rapport à RP et évaluer la relation entre les anomalies interstitielles à la TDM et les anomalies des échanges gazeux au repos et à l'exercice</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDM en procubitus coupes 2 mm tous les centimètres - RP de face - 3 lecteurs - spirométrie + TLCO + gradient de pression alvéolo-artériel de oxygène au repos et à l'exercice - score de fibrose 	<p>82 exposés à l'amiante (65.5 % de l'industrie amiante-ciment et 34,5 % des mines de chrysotile) avec des anomalies interstitielles à la TDM</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen : 64 ans - durée moyenne : 14 ans d'exposition - latence moyenne de la 1^{re} exposition : > 15 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - 56 % ont des plaques pleurales à la RP contre 74 % ont des plaques pleurales à la TDM (p < 0.05) - 61 % sont > ILO 0/1 à la RP - 74 % ont une probable asbestose à la TDM (score ≥ B)

		(extension – sévérité) de A à E		
Peipins et al., 2003 (184)	Transversale États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - décrire les anomalies radiographiques en lien avec l'amiante et examiner leur association avec l'exposition - RP F + obliques D et G - 3 relecteurs indépendants - spirométrie 	<ul style="list-style-type: none"> - 7 307 anciens résidents vivants proches (habité, travaillé ou joué plus de 6 mois) avant fermeture d'une mine de vermiculite - 49 % d'hommes - âge : 18.5 % de ≥ 65 ans - durée : 74 % de ≥ 14 ans - 32.8 % exposition professionnelle en dehors mine 	<ul style="list-style-type: none"> - 17.8 % d'anomalies pleurales - 6.7 % d'anomalies pleurales chez ceux se déclarant non exposés - 1 % d'anomalies interstitielles • <u>anomalies pleurales associées</u> (régression logistique) : <ul style="list-style-type: none"> - âge (39.7 % chez les ≥ 65 ans contre 5.1 % chez les 18-44 ans) (ns) - homme (ns) - vivre > 34 ans dans la région (OR = 2.12 (1.66-2.70)) - ancien mineur (ns) - jouer fréquemment dans tas de vermiculite (OR = 2.02 (1.59-2.57)) - exposition domestique avec un mineur (ns) - exposition militaire (OR = 1.61 (1.10-2.35)) - ex ou fumeur (OR = 1.35 (1.14-1.59)) - BMI élevé ≥ 34 (OR = 3.12 (2.37-4.12)) • <u>anomalies interstitielles associées</u> (analyse univariée) : <ul style="list-style-type: none"> - âge (3.2 % chez les ≥ 65 ans contre 0.04 % chez les 18-44 ans) - homme (OR=2.68 (1.47-4.86)) - vivre > 34 ans dans la région (OR = 4.38 (1.82-10.54)) - ancien mineur (OR = 2.71 (1.26-5.87)) - ex ou fumeur (OR = 2.18 (1.91-2.49)) - ancien travailleur réparation navale (non précisé) - antécédent de pneumonie (non précisé)
Vujovic et al., 2003 (242)	Descriptive de cas Croatie	<ul style="list-style-type: none"> - évaluer l'intérêt de compresser des RP analogiques dans le diagnostic d'asbestose - 3 radiologues indépendants lisent avant et après compression des RP 	<ul style="list-style-type: none"> 223 travailleurs de l'industrie de l'amiante - 58 % d'hommes 	<ul style="list-style-type: none"> - discordance dans la lecture des RP par radiologues existe 62 % des cas - 30 % RP normale (ILO 0/0) - analyse informatique des opacités plus sensible que celle du radiologue (pas de chiffre)
Lebedova et al., 2003 (128)	Transversale République tchèque	<ul style="list-style-type: none"> Effet des anomalies pleurales sur la fonction respiratoire - RP de face lues par un radiologue et une équipe de 3 médecins expérimentés - HRCT de 1 mm tous les 10 mm en décubitus et 3 à 4 coupes en procubitus 	<ul style="list-style-type: none"> - 162 travailleurs de l'industrie de l'amiante sans signe radiographique de fibrose - âge moyen 56 ans - durée de l'exposition en moyenne : 25.6 ans <p>2 groupes avec (60 %) et sans anomalies pleurales</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies pleurales : sensibilité de 64.9 % et spécificité de 98.5 % du HRCT par rapport à la RP

		- phétysmographie + TLCO		
Koskinen et al., 2002 (120)	Suivi de cohorte entre 1990 et 2000 Finlande	Savoir si l'estimation de l'exposition cumulée à l'amiante et les anomalies radiographiques étaient des indicateurs de risque de cancer lié à l'amiante RP	- 16 696 hommes ayant travaillé en moyenne 26 ans dans la construction (électricité, plomberie, isolation, métallurgie...) entre 1962 et 1990 - âge moyen 53 ans - 70 % d'ex ou fumeurs	- 243 cancers du poumon - 13 mésothéliomes • Le risque de mésothéliome de cette population est augmenté SIR = 1.96 (1.04-3.35) comparée avec la population générale finlandaise - le risque de cancer du poumon n'est pas augmenté RR = 1.03 (0.98-1.09), sauf pour les isolateurs SIR = 3.03 (1.45-5.58) - la présence opacités ≥ 1/0 SIR = 2.74 (1.88-3.87) pour le CBP • Les éléments associés à la survenue de CBP sont : - la présence de plaques pleurales à la RP SIR = 1.18 (1.00-1.38) pour le CBP - l'indice cumulé d'exposition ≥ 90 f/mL SIR = 1.78 (1.13-2.67) avec un effet dose pour le CBP et SIR = 7.02 (1.61-22.8) avec un effet dose pour le mésothéliome • L'analyse multivariée pour les éléments associés à la survenue de CBP retrouve : - ILO ≥ 1/0 RR = 1.9 (1.3-2.7), - l'indice cumulé d'exposition ≥ 90 f/mL RR = 3.3 (1.3-8.3), - les isolateurs RR = 3.7 (1.4-9.9) - mais pas la présence de plaques pleurales à la RP : RR = 1.2 (0.90-1.6)
Tiitola et al., 2002 (225)	Épidémiologique Suivi d'une cohorte pendant 3 ans Finlande	Évaluer le scanner thoracique dans le dépistage du CBP dans une population à risque - Scanner spiralé faible dose tous les 10 mm + une RP F et P - 3 radiologues indépendants	602 travailleurs de l'amiante de la construction - dont 601 ont des plaques pleurales et 85 une asbestose - 97 % d'hommes - âge moyen 63 ans - durée > 20 ans d'exposition - 97 % de fumeurs à 24 PA en moyenne	- 18,4 % de nodules - 5 CBP dont 3 à un stade précoce - 3 visibles à la RP et 2 uniquement visibles à la TDM - 1 mésothéliome - prévalence CBP : 0,8 %
Algranti et al., 2001 (15)	Rétrospective Brésil	Évaluer les effets non cancéreux de l'exposition à l'amiante-ciment - spirométrie - RP lues par 3 lecteurs indépendants - HRCT avec des coupes de 1.5 à 2 mm tous les 15 mm en procubitus lus par consensus de 2 radiologistes et 4	828 anciens travailleurs de l'industrie d'amiante-ciment - 92 % hommes - âge moyen 51 ans - durée moyenne 12 ans - la latence depuis la 1 ^{re} exposition est de 25 ans en moyenne - exposition cumulée (ICE) moyenne : 79.9 f/ml-années - ex ou fumeurs 63.5 %	- asbestose à la RP : 17.6 % - 32 % d'épaississements pleuraux à la RP - 8.9 % d'asbestoses au HRCT - 29.7 % d'épaississements pleuraux au HRCT - 89 % des asbestoses au HRCT ont des épaississements pleuraux - sensibilité de 78 % et spécificité de 96 % pour

		pneumologues		<p>l'asbestose de la RP par rapport HRCT</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensibilité de 74 % et spécificité de 85.5 % pour l'épaississement pleural de la RP par rapport HRCT - la latence depuis la 1^{re} exposition est le meilleur critère prédictif d'asbestose et spécialement d'épaississement pleural en comparaison avec la durée d'exposition et l'exposition cumulée
<p>Van Cleemput et al., 2001 (229)</p>	<p>Épidémiologique Transversale</p> <p>Belgique</p>	<p>Évaluer la relation entre la taille des plaques pleurales vues au scanner haute résolution et le niveau d'exposition passée à l'amiante et la fonction respiratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP - au moins une TDM haute résolution tous les 10 ou 30 mm - spirométrie + transfert du CO - 3 lecteurs indépendants 	<p>- 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 73 travailleurs exposés à l'amiante dans l'industrie de l'amiante-ciment <ul style="list-style-type: none"> - dont 21 (29 %) avec une asbestose - exposition cumulée moyenne : 26.3 f x année/ml (modérée) - durée moyenne d'exposition : 25 ans - âge moyen 43.5 ans - 85 % ex ou fumeurs avec 11 PA en moyenne • groupe contrôle (21 personnels hospitaliers) <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 44.5 ans - 76 % ex ou fumeurs avec 13.4 PA en moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> - 70 % de plaques pleurales à la TDM chez les exposés (contre 26 % à la RP) et aucune dans le groupe contrôle
<p>Schaeffner et al., 2001 (207)</p>	<p>Rétrospective</p> <p>États-Unis</p>	<p>Évaluer l'association entre un index d'exposition à l'amiante, les anomalies pleurales ou parenchymateuses radiographiques et/ou scanographiques chez des porteurs de CBP</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP F + P + D et G oblique - scanner conventionnel avec ou sans injection - lecture par 3 radiologues 	<ul style="list-style-type: none"> • 103 sujets exposés à l'amiante professionnel ou environnemental porteurs d'un CBP ex ou fumeurs avec des anomalies soit à la RP (37.9 %) soit à la TDM soit les 2 (56.6 %) <ul style="list-style-type: none"> - 86 % d'hommes - âge moyen 64 ans - fumeurs (40.8 %) • répartis en 2 groupes d'exposition en fonction du poids de la durée d'exposition <ul style="list-style-type: none"> - score ILO >10 - score ILO ≤ 10 (41.2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • 19.6 % anomalies pleurales ou parenchymateuses à la TDM - 7,8 % anomalies pleurales ou parenchymateuses à la RP Sensibilité de la RP par rapport TDM est de 60 % et la spécificité est de 100 % • 6 % score ILO ≤ 10 ont des anomalies pleurales ou parenchymateuses à RP ou TDM - 26 % score ILO > 10 ont des anomalies pleurales ou parenchymateuses à RP ou TDM • l'exposition à l'amiante avec un score ILO > 10 est associée aux anomalies pleurales et/ou parenchymateuses (OR = 4.93 (1.05-23.12) ; p = 0.04)

<p>Huuskonen et al., 2001 (102)</p>	<p>Épidémiologique Transversale Finlande</p>	<p>Évaluer le scanner thoracique haute résolution (HRCT) dans le dépistage de fibrose pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spirale faible dose tous les 10 mm + 4 à 5 coupes en haute résolution + une RP F et P (uniquement pour les exposés) - 3 radiologues indépendants 	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 602 travailleurs de l'amiante de la construction <ul style="list-style-type: none"> - dont 121 (20 %) avec une asbestose - 98 % d'hommes - âge moyen 64 ans - durée 26 ans d'exposition en moyenne - fumeurs à 24 PA en moyenne • 49 sujets contrôles dont 19 probablement pas exposés <ul style="list-style-type: none"> -100 % d'hommes - âge moyen 61 ans - fumeurs > de 10 ans 	<p>Sensibilité de 70 % et spécificité de 91 % du HRCT (score I/II) par rapport à ILO radiographique (1/0) (respectivement 51 % et 89 %)</p>
<p>Lee et al., 2001 (129)</p>	<p>Transversale Australie</p>	<p>Déterminer si un épaississement pleural circonscrit à la RP est en relation avec l'obésité</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP - lues par 2 lecteurs indépendants 	<ul style="list-style-type: none"> - 693 anciens mineurs de l'amiante (crocidolite) - âge moyen 60 ans - 58 % ex ou fumeurs - exposition cumulée moyenne : 22 f/cc-années <p>2 groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8.2 % ont un comblement de l'angle costophrénique • 91.8 % sans comblement de l'angle costophrénique 	<ul style="list-style-type: none"> - 90 % n'ont pas d'anomalies parenchymateuses - l'incidence d'épaississement pleural non calcifié est 6 fois plus fréquente quand il existe un comblement de l'angle costophrénique - obésité (BMI > 30 kg/m²) associée à une haute prévalence d'épaississement pleural radiographique (13.4 % <i>versus</i> 3.4 %, p < 0.0001) - les obèses avec et sans comblement de l'angle costophrénique ont respectivement 2 et 3 fois plus de risque d'avoir un épaississement pleural non calcifié étendu sur 25 à 50 % de la paroi thoracique latérale et de <1cm d'épaisseur (40 % <i>versus</i> 16.2 %, p = 0.07)
<p>Topçu et al., 2000 (227)</p>	<p>Épidémiologique Transversale Turquie</p>	<p>Évaluer l'intérêt de la TDM haute résolution (HRCT) du thorax entier chez des porteurs de plaques pleurales bilatérales très étendues radiographiques liées à une exposition environnementale à l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP - TDM haute résolution (HRCT) du thorax entier - 2 lecteurs expérimentés - spirométrie 	<ul style="list-style-type: none"> - 26 porteurs de plaques pleurales bilatérales très étendues radiographiques liées à une exposition environnementale à l'amiante - 58 % d'hommes - âge moyen de 55 ans - durée moyenne d'exposition est de 28 ans - la latence depuis la 1^{re} exposition est de 55 ans en moyenne - 54 % d'ex ou fumeurs avec en moyenne 20 PA 	<ul style="list-style-type: none"> - 8 % avaient des opacités parenchymateuses ≥ ILO 1/0 à la RP - 92 % ont des anomalies parenchymateuses (dont les bandes parenchymateuses) au HRCT - 1 cas de graisse extrapleurale au HRCT détecté comme un épaississement pleural diffus à la RP - la RP ne voit pas les plaques pleurales paravertébrales - 35 % d'épaississements pleuraux apicaux (9 cas) au HRCT contre 27 % à la RP (7 cas) (chez des sujets sans antécédent de tuberculose ou de spondylarthrite ankylosante) ont été attribués à l'exposition à l'amiante - HRCT détecte dans 27 % des cas (soit 7 cas) des plages en rayon de miel adjacentes à

				l'épaississement pleural apical - pas de lien significatif entre la présence d'épaississement pleural apical avec l'âge, la durée de l'exposition, la latence et la moyenne de la CV par rapport aux autres anomalies pleurales
Kishimoto et al., 2000 (119)	Descriptive Japon	Décrire les anomalies pleurales et parenchymateuses chez des ouvriers du bâtiment exposés à l'amiante - RP + TDM si anomalies radiographiques - lus par 2 spécialistes des pneumoconioses	2 951 ouvriers de la construction (80 % de charpentiers et plâtriers) - 100 % d'hommes - âge moyen : 53 ans	<ul style="list-style-type: none"> • 6.1 % anomalies pleurales et/ou parenchymateuses à la RP • 5.7 % anomalies pleurales et/ou parenchymateuses à la TDM - 11 anomalies suggérées par la RP et non confirmées par la TDM - 12 plaques pleurales non vues à la RP mais confirmées par la TDM
Rogan et al., 2000 (204)	Transversale États-Unis	Estimer la prévalence des épaississements pleuraux radiographiques dans une cohorte américaine (NHANES) entre 1976 et 1980 - RP de face lues par 3 lecteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Population d'hommes et de femmes de 35 à 74 ans - Pas d'exposition précise décrite - 1 060 RP lues 	<ul style="list-style-type: none"> - prévalence des anomalies pleurales est de de 3.9 % (6.4 % chez les hommes et 1.7 chez les femmes) - 2 fois plus d'anomalies pleurales vues sur la cohorte 1976-1980 par rapport à 1971-1975 - concordance intralecteur : kappa a 0.69
Soulat et al., 1999 (120)	Épidémiologique Transversale France	Caractériser les effets des fortes expositions à l'amiante - spirométrie - RP - TDM en haute résolution, en procubitus, sans injection, avec des coupes contiguës de 1 mm	170 anciens travailleurs d'une usine fabriquant des fertilisants - 91 % ont été exposés de façon certaine à l'amiante dont 66 % avec une forte exposition (calorifugeage durant la maintenance annuelle) - 31 % avaient été mineurs de charbon - âge moyen 65 ans - durée moyenne d'exposition : 13 ans - latence depuis la 1 ^{re} exposition est en moyenne de 39 ans - 62 % d'ex ou fumeurs avec en moyenne 23 PA	<ul style="list-style-type: none"> - 32 % ont des plaques pleurales et 0.66 % présente un épaississement pleural diffus à la RP - 66.5 % épaississements pleuraux à la TDM dont 72 % calcifiées. Pas d'épaississement pleural diffus à la TDM - 5 % d'anomalies interstitielles à la RP - 21 % d'anomalies parenchymateuses à la TDM
Gevenois et al., 1998 (82)	Transversale Belgique	Évaluer par le scanner si les pathologies bénignes de l'amiante sont associées et trouver les critères différenciant les épaississements diffus et localisés - RP lus par trois lecteurs - scanner conventionnel avec des coupes de 10 mm tous les 10 mm + HRCT en procubitus et décubitus avec des coupes de 1 mm tous les 20 à 30 mm - lus par 2 radiologues	231 travailleurs exposés à l'amiante avec une latence de la 1 ^{re} exposition > 10 ans, sans plaque pleurale calcifiée ni opacité parenchymateuse ILO > 1/1 à la RP - 98 % hommes - âge moyen 56 ans - durée moyenne d'exposition 19 ans - ex ou fumeurs 70.5 % ayant fumé en moyenne plus de 25 PA	<ul style="list-style-type: none"> - 57 % sans anomalie - 31 % de plaques pleurales (64 % des cas bilatérales) - 14 % d'épaississements pleuraux diffus plus souvent unilatéraux (dans 62,5 % des cas). épaississement pleural diffus souvent associé à des bandes parenchymateuses (dans 18 cas) - 3 % atélectasies rondes unilatérales dans 75 % des cas - fibrose bilatérale dans 100 % des cas <p>3 catégories de pathologies bénignes de l'amiante - fibrose parenchymateuse</p>

				- épaissement pleural diffus - plaques pleurales
Oksa et al., 1998 (164)	Suivi de groupe entre 1979 et 1987 Finlande	Suivi radiographique de l'asbestose et déterminer des marqueurs prédictifs de progression - RP de face lues par 3 lecteurs	- 85 porteurs d'asbestose - âge moyen 52 ans - 92 % d'hommes - 81 % ex ou fumeurs - durée moyenne de l'exposition : 21 ans - délai moyen entre le début de l'exposition et le diagnostic : 22 ans (7-46)	- 38 % ont une progression de la profusion de leur asbestose, - la sévérité de la fibrose radiographique initiale est prédictive de sa progression - seuls ceux qui progressent au niveau de leur fibrose ont une progression de leur épaissement diffus
Oksa et al., 1998 (165)	Suivi de groupe entre 1979 et 1987 Finlande	Savoir si la progression de l'asbestose est corrélée avec le risque de cancer broncho-pulmonaire (CBP) - RP de face lues par 3 lecteurs	- 85 porteurs d'asbestose - 92 % d'hommes - durée moyenne de l'exposition 20 ans - 82 % d'ex ou fumeurs	- pour les hommes : 24 (31 %) ont une progression de leur asbestose, dont 11 (46 %) développent un CBP - les CBP sont survenus chez des ex ou fumeurs - facteurs prédictifs de CBP sont la progression de petites opacités : OR = 9.6 (2.5-36.8) et le statut de fumeur actif : OR = 8.3 (2.15-32.2)
Bekkelund 1998 (34)	Descriptive Norvège	- Évaluation les performances de IRM dans la détection de modification liée à l'exposition à l'amiante comparée à RP et EFR - RP F + P lues par 3 lecteurs indépendants classées en 4 groupes (ILO de 0 à 3) - spirométrie - Pas de TDM	17 hommes exposés à l'amiante (mécaniciens, charpentiers, pêcheurs) avec des anomalies à la RP - 100 % d'hommes - âge moyen 62 ans - durée de l'exposition en moyenne : 24.6 ans - 75 % de fumeurs	- 33 % de fibroses à la RP contre 87 % à l'IRM - 4 adénopathies para-hilaires et 1 atélectasie ronde vues uniquement avec IRM - corrélation de la durée de l'exposition et du score de fibrose à la RP (r = 0.56, p = 0.016), mais pas avec le score de fibrose à l'IRM

Conclusions

- La RP est moins sensible que la TDM pour le dépistage des plaques pleurales, de l'asbestose, des atélectasies par enroulement et des cancers broncho-pulmonaires

2.12 Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : scanner

	Type d'étude	Objectifs de l'étude Méthode	Population	Résultats
Vierikko et al., 2010 (241)	Transversale Finlande	<p>Connaître les caractéristiques de l'asbestose aujourd'hui et identifier les candidats à la TDM thoracique</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDM en procubitus avec des coupes de 1 à 1.25 mm à 3 cm d'intervalle - 2 radiologues expérimentés pour avoir un consensus - classification finlandaise utilisée en 5 classes : fibrose modérée (\geq la classe 2) est considérée comme le seuil de l'asbestose - EFR avec CPt à hélium et TLCO 	<p>627 hommes de 64.4 ans en moyenne</p> <ul style="list-style-type: none"> - 76.2 % d'ex ou fumeurs avec en moyenne 17.7 PA - 90.3 % sont issus de la construction (dont 46.6 % de plombiers) - ICE moyen à 77.2 (4-289) - durée moyenne d'exposition de 19.2 ans - latence moyenne depuis la 1^{re} exposition : 41.7 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - 86 (13.7 %) fibroses pulmonaires dont 75.6 % de classe 2 - 541 sans fibrose - pas de différence significative d'emphysème entre les fibroses et non fibroses - ceux avec asbestose sont plus vieux ($p < 0.001$), avec une latence plus longue ($p = 0.055$) - les porteur d'asbestose ont un ICE plus faible ($p = 0.009$), et ont un statut d'ex fumeur ($p < 0.001$) sans relation significative avec le tabagisme cumulé en PA - l'asbestose est associée avec plus de dyspnée ($p = 0.043$) et plus de toux ($p = 0.028$) et un TLCO ou un TLCO/VA plus bas ($p < 0.001$) <p>L'analyse multivariée retrouve une association entre fibrose et âge (OR 1.14 (1.085-1.206) $p < 0.001$), un TLCO plus bas (OR 0.97 (0.954-0.984) $p < 0.001$), une augmentation du rapport VEMS sur CBF (OR 1.036 (1.003-1.070) $p = 0.034$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de relation significative avec ICE ou la latence (valeurs non transmises)
Ochsmann et al., 2010 (162)	Étude longitudinale Allemagne	<p>Interpréter de façon comparative et connaître la variabilité interlecteurs de la RP et du TDM dans une cohorte d'anciens travailleurs exposés à l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - examen annuel pendant 4 ans avec RP et TDM haute résolution avec coupes de 1 mm - la grille ILO 1998 est utilisée pour la RP et une grille spécifique déduite de la classification ILO est utilisée pour la TDM (si les petites opacités irrégulières ont une profusion de 1, la plus forte profusion est utilisée et notée : $s'/t'/u' \geq 1$) - 10 paires de lecteurs 	<p>636 anciens travailleurs exposés à l'amiante il y a > 20 ans ou avec des plaques pleurales à la radiographie pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - 91.8 % d'hommes - âge moyen 63 ans - durée d'exposition moyenne 19 ans - latence moyenne depuis la 1^{re} exposition : 43 ans - 70 % d'ex ou fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> - 3.4 % d'asbestoses à la RP (ILO\geq1/1) et 10 % d'asbestoses limite à la RP (ILO \geq 1/0) - 35.4 % d'asbestoses ($s'/t'/u' \geq 1$) et 6.3 % asbestoses limites (profusion 0/1) - 37.9 % d'anomalies pleurales à la RP et 55.3 % à la TDM <ul style="list-style-type: none"> • Concordances interlecteurs (kappa : k) : <ul style="list-style-type: none"> - calcification pleurale : k à 0.63 et 0.64 respectivement pour RP et TDM - plaque pleurale : k à 0.43 et 0.46 respectivement pour RP et TDM - petites opacités irrégulières : k à 0.27 et 0.25 respectivement pour RP et TDM - épaissement pleural diffus : k à 0.15 et 0.25 respectivement pour RP et TDM • Après 4 ans de suivi la concordance interlecteurs au scanner :

		expérimentés		<ul style="list-style-type: none"> - augmente pour les calcifications pleurales (k passe de 0.55 à 0.7) et pour le rayon de miel (k passe de 0.19 à 0.61) - diminue pour les petites opacités irrégulières (k passe de 0.33 à 0.05)
Roberts et al., 2009 (201)	<p>Suivi de cohorte de 2005 à 2007</p> <p>Canada</p>	<p>Utilité de la TDM basse dose (LDCT) dans le diagnostic précoce des maladies pulmonaires malignes liées à l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDCT annuel - Biopsie en cas de modification 	<p>516 anciens exposés à l'amiante il y a > 20 ans ou avec des plaques pleurales à la radiographie pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 60 ans - 76.7 % d'ex ou fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> - 69.2 % de plaques pleurales et 7.9 % de plaques atypiques - 0.3 % d'épaississements pleuraux diffus - 71.4 % nodules et 17.6 % de ≥ 5mm - 10 (1.9 %) de procédures invasives révèlent 7 cancers - 6 cancers bronchiques dont 4 stade 1, 2 mésothéliomes pleuraux, 2 mésothéliomes péritonéaux - le dépistage détecte 2.1 % de malignité et 1.1 % de cancers bronchiques - Bilan initial détecte 1 cancer bronchique, 1 mésothéliome pleural, 1 mésothéliome péritonéal - Suivi intermédiaire détecte 3 cancers bronchiques et 1 mésothéliome pleural - Suivi annuel détecte 2 cancers bronchiques, 1 mésothéliome péritonéal - Cancers d'intervalle : 1 cancer bronchique, 2 mésothéliomes pleuraux et 1 mésothéliome péritonéal <p>Les bilans découvrent 10 nodules grossissant dont 1 cancer et 6 stables (3 sans info) et 1 nouvel épaississement pleural</p>
Clin et al., 2009 (57)	<p>Suivi de cohorte sur 5 ans</p> <p>France</p>	<p>Comparer la sensibilité et la spécificité du scanner thoracique faiblement irradiant et de la RP dans le dépistage tous les 2 ans du CBP en fonction de la taille des nodules détectés</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 lecteurs indépendants 	<ul style="list-style-type: none"> - 972 anciens travailleurs exposés à l'amiante (textile, friction, métallurgie, construction navale...) - 95 % d'hommes - âge moyen de 61 ans - 68 % ex ou fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> • 23 % de nodules à la TDM contre 5 % à la RP -sensibilité RP/TDM respectivement 33 et 83 % pour les nodules de plus de 2 mm de diamètre -spécificité RP/TDM respectivement 95 et 78 % pour les nodules de plus de 2 mm de diamètre - le seuil de 5 mm pour surveiller un nodule au scanner donne une sensibilité de 79 % et une spécificité de 92 % • 24 CBP (13 au 1^{er} bilan, 5 au second et 2 au 3^e) dont 12 vus à la TDM, 8 vus à la RP. 57 % de stade I. 4 cancers d'intervalle. taux de détection des cancers broncho-pulmonaires à la RP 0.82 % et 2.16 % à la TDM •5 mésothéliomes

<p>Paris et al., 2009 (177)</p>	<p>Transversale France</p>	<p>Description des relations entre l'exposition à l'amiante, les plaques pleurales et l'asbestose</p> <ul style="list-style-type: none"> - HRCT avec des coupes entre 1.5 et 5 mm en décubitus +/- 6 coupes en procubitus, lu par un radiologue 	<p>5 545 anciens exposés à l'amiante ont passés un HRCT</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen de 63.5 ans - 63.5 % ex ou fumeurs - latence depuis la 1^{re} exposition est en moyenne de 41.9 ans - la durée moyenne d'exposition est de 27.4 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - 15.9 % de plaques pleurales au HRCT - 6.8 % d'asbestoses au HRCT - 0.7 % d'épaississement pleural diffus au HRCT <ul style="list-style-type: none"> • l'analyse multivariée montre une relation positive entre la prévalence des plaques pleurales et l'index cumulé d'exposition (p < 0.0003) ou le niveau d'exposition (p < 0.0001) en fonction du modèle utilisé, et la latence depuis la 1^{re} exposition (p < 0.0001) avec un effet dose-réponse et un effet temps-réponse • l'analyse multivariée montre une relation positive entre la prévalence de l'asbestose et l'index cumulé d'exposition (p < 0.0001), le niveau d'exposition (p < 0.02) avec un effet dose-réponse
<p>Mastrangelo et al., 2008 (142)</p>	<p>Epidémiologique Entre 2000 et 2003 Italie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Étudier l'efficacité et l'acceptabilité du dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique chez d'anciens travailleurs exposés à l'amiante - scanner basse dose (idem étude ELCAP) - suivi pendant 3 ans 	<p>1 119 personnes (production d'amiante-ciment et fabrication ferroviaire, construction navale...) - 100 % d'hommes</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 57.1 ans - durée moyenne d'exposition à l'amiante : 17.7 ans - latence moyenne depuis la 1^{re} exposition : 34.1 ans - intensité moyenne : 16.7 f/ml - exposition cumulée moyenne : 123 f/ml-années - intervalle moyen entre 2 scanners : 4.1 ans - ex ou fumeur : 65 % respectivement 28.5 et 34.6 PA 	<ul style="list-style-type: none"> - 32 % avec des plaques pleurales à la TDM - 21 % de nodules non calcifiés - sur les 16 biopsies nodulaires : 4 cancers primitifs et 1 métastase. 1 au stade IA. - incidence = 0.4 % - 1 cancer pulmonaire découvert sur l'expectoration - sensibilité 100 %, spécificité 99 %, valeur prédictive positive 31 % - I coût par personne 1 014 euros et I coût par cancer pulmonaire détecté 244 962 euros
<p>Silva et al., 2008 (215)</p>	<p>Suivi longitudinal entre 1998 et 2005 Canada</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluer les modifications de l'étendue des anomalies parenchymateuses chez d'anciens travailleurs exposés à l'amiante - Comparer 3 méthodes semi-quantitatives de score d'anomalies parenchymateuses (Gamsu 1995, Huuskonen 2001, et Sette 2004) - CT avec coupes de 1-2 mm tous les 10 mm en procubitus et en double fenêtrage - lecture par 2 radiologues indépendants et 	<p>52 personnes (19 de l'amiante-ciment et 33 mineurs de chrysotile)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 % d'hommes - âge moyen 62 ans - durée moyenne d'exposition à l'amiante : 13 ans - latence moyenne entre la 1^{re} exposition et le 1^{er} scanner : 33 ans - intervalle moyen entre 2 scanners : 4.1 ans - ex ou fumeur : 77 % respectivement 28.5 et 34.6 PA 	<ul style="list-style-type: none"> - Kappa interobservateurs entre 0.82 et 1 - Pas de différence dans le suivi entre les 2 plus fréquentes anomalies du parenchyme (petites opacités centrolobulaires ou opacités branchées sous-pleurales des lobes postéro-inférieurs (respectivement 98 et 99 %) et les lignes interstitielles (respectivement 72 et 78 %) - les bronchectasies de traction passent de 33 % à 50 % (p = 0.01) - les images en rayon de miel passent de 10 à 20 % - Pas évolution de l'emphysème - 81 % des atteintes interstitielles progressent par comparaison niveau par niveau après un intervalle de 3 à 5 ans mais 31 % ont un score plus haut dans au

		<p>randomisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - comparaison de 2 examens sans connaissance de la temporalité - score d'anomalies parenchymateuses en 5 groupes en fonction de la sévérité 		<p>moins 1 des 3 classifications semi-quantitatives</p>
Paris et al., 2008 (176)	<p>Épidémiologique Transversale</p> <p>France</p>	<p>Déterminer des critères d'exposition prédictifs d'anomalies en lien avec l'amiante vus sur des TDM conventionnelle ou des hélices basses doses mais toutes avaient 6 coupes en haute résolution en procubitus</p> <p>Interprétation par 3 lecteurs indépendants</p> <ul style="list-style-type: none"> - matrice emploi-exposition 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 011 anciens exposés des industries de l'amiante textile et de l'amiante friction - âge moyen 64 ans - durée moyenne > 22 ans d'exposition - temps moyen écoulé depuis 1^{re} exposition > 34 ans - index d'exposition > 88 - 73 % d'ex ou fumeurs avec plus de 20 PA en moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> - 47 % avec des plaques pleurales et 6 % avec une probable asbestose à la TDM - le temps depuis la 1^{re} exposition et l'exposition cumulée sont associés à la prévalence des plaques pleurales respectivement OR : 1.067 (1.051-1.083) p < 0.001) et OR : 1.036 (1.023-1.049) - le temps depuis la 1^{re} exposition et l'exposition cumulée sont associés à l'incidence des plaques pleurales <ul style="list-style-type: none"> - coefficient du modèle complémentaire log-log de la régression développée par Järholm respectivement de 1.201 (0.913-1.490) p < 0.001) et 1.036 (1.023-1.049) - le temps depuis la 1^{re} exposition et l'exposition cumulée sont associés à la prévalence de l'asbestose respectivement OR : 1.03 (1.00-1.06) p = 0.038) et OR : 1.03 (1.01-1.04) p < 0.001) - la latence minimale pour décrire des plaques pleurales est 16 ans
Callol et al., 2007 (49)	<p>Transversale</p> <p>Espagne</p> <p>Inclusion entre 2001 et 2004</p>	<p>Évaluer l'utilisation du scanner faiblement irradiant dans le diagnostic à un stade précoce du cancer pulmonaire</p> <p>TDM tous les 2 ans</p>	<p>466 personnes</p> <ul style="list-style-type: none"> - 66.9 % d'hommes - âge moyen : 60.5 ans - Tabagisme actif > 30 cig/j pendant 30 ans, ou > 20 cig/j pendant 20 ans ou > 10 cig/j et en contact professionnel avec l'amiante (sans plus de précision) - Tabagisme moyen à 40 PA chez les hommes et 30 PA chez les femmes 	<ul style="list-style-type: none"> - 114 lésions intrathoraciques chez 21 % des patients - Au bilan initial : 1 cancer pulmonaire au stade IAp - À 2 ans : 4 cancers pulmonaires (tous au stade IAp) incidence 0.98 % avec 33 % de faux positifs
Brochard et al., 2007 (45)	<p>Transversale</p> <p>France</p>	<p>Évaluer les recommandations de la conférence de consensus de 1999</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP et TDM réalisées par un radiologue agréé - spirométrie complète 	<ul style="list-style-type: none"> - 4 556 anciens salariés exposés à l'amiante de façon « forte ou intermédiaire » de 4 régions françaises ont passé un scanner - 95 % hommes - 73 % ont entre 60 et 75 ans - 80 % ont une exposition forte à l'amiante - ex ou fumeurs 70.5 % ayant fumé en moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> - 7 % de syndromes interstitiels à la TDM - 18 % de plaques pleurales à la TDM - 16 % de nodules pulmonaires à la TDM - relation dose-effet pour les plaques pleurales (p < 0,0001) - La RP est moins sensible que la TDM pour le syndrome interstitiel (Se = 21 %), pour les plaques pleurales (Se = 24 %), pour les

			plus de 25 PA	nodules (Se = 4 %) - La RP a une bonne spécificité par rapport à la TDM pour le syndrome interstitiel (Sp = 98 %), pour les plaques pleurales (Sp = 99 %)
Ameille et al., 2007 (20)	Épidémiologique Transversale France	Évaluer la fréquence des anomalies pleurales et parenchymateuses repérées par la TDM comportant une hélice faible dose et 5 coupes en procubitus en haute résolution -Interprétation par 3 lecteurs avec lecture consensuelle en cas de désaccord	- 269 hommes d'une entreprise de transports urbains soumis à une exposition cumulée faible (1.7 fibres/ ml x années) à l'amiante - âge moyen 54 ans - plus de 30 ans début exposition	- 1.6 % opacités interstitielles - 1.2 % d'épaississements pleuraux viscéraux diffus - 9.7 % de plaques pleurales, peu étendues dans 65 % des cas, de faible épaisseur < 2mm dans 54 % des cas et unilatérales dans 65 % des cas mais 4.1 % avec une haute ou probabilité moyenne Pas de corrélation entre les plaques pleurales et la latence depuis la 1 ^{re} exposition, ni avec la durée de l'exposition, ni avec indice cumulé d'exposition (p > 0.05) Concordance entre lecteurs pour la détection de plaques : Kappa entre 0.23 et 0.30
Fasola et al., 2007 (78)	Épidémiologique Transversale Italie	- Évaluer la faisabilité de l'utilisation du TDM faiblement irradiant dans le diagnostic précoce du cancer broncho-pulmonaire (CBP) et du mésothéliome - Comparaison avec RP de face et profil - Lecture par 2 radiologues indépendants - Biopsie sous scanner, thoracoscopie et bronchoscopie faites pour confirmer les cas suspects de malignité	- 1 045 travailleurs exposés à l'amiante (professions non connues) - âge moyen 58 ans - durée moyenne d'exposition de 30 ans - 75 % avaient été exposés pour la 1 ^{re} fois il y a plus de 32 ans - 66 % d'ex ou fumeurs avec 18.5 PA en moyenne	• 44 % avaient au moins un nodule non calcifié à la TDM et 4 % à la RP. • Pas d'association de l'âge, de la durée d'exposition à l'amiante, ni du délai depuis la 1 ^{re} exposition avec les nodules ; association avec tabagisme à > 25PA (OR = 1.49 (1.06-2.09)) • 9 CBP (dont 8 stade I et 1 stade IIA). tous sauf un chez des ex ou fumeurs - aucun CBP vu à la RP - prévalence CBP : 0,86 % • Aucun mésothéliome diagnostiqué • 70 % avaient des plaques pleurales au TDM contre 44 % à la RP. • Les plaques pleurales associées : - à l'âge (significatif à partir 55 ans, OR = 1.61 (1.14-2.27)), - au tabagisme (OR = 1.57 (1.06-2.34)) - à la latence depuis la 1 ^{ere} exposition (significativement si > à 30 ans, OR = 1.74 (1.08-2.79)), - mais pas à la durée de cette exposition

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

<p>Vieriko et al., 2007 (239)</p>	<p>Épidémiologique Transversale Finlande</p>	<p>- Évaluer la faisabilité de l'utilisation du TDM faiblement irradiant dans le diagnostic précoce du cancer broncho-pulmonaire (CBP). - Comparaison avec RP de face - lecture par 2 radiologues indépendants</p>	<p>- 633 travailleurs exposés à l'amiante (90 % en construction) - âge moyen 64.5ans - durée moyenne d'exposition de 19 ans - index d'exposition > 70 - 78 % d'ex ou fumeurs avec 17.2 PA en moyenne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 14 % avaient au moins un nodule non calcifié à la TDM et 6 % à la RP • 5 CBP (dont 2 au stade Ia et 3 au stade IIIb) tous chez des ex ou fumeurs - 1 seul CBP vu à la RP - prévalence CBP : 0,79 % • 1 mésothéliome diagnostiqué
<p>Das et al., 2007 (66)</p>	<p>Épidémiologique Suivi d'une cohorte pendant 27 mois Allemagne</p>	<p>- Connaître la prévalence du CBP dans une population à haut risque - Scanner basse dose lu par 2 radiologues expérimentés - Bronchoscopie en cas d'épaississement de la paroi bronchique au scanner</p>	<p>- 187 anciens travailleurs de centrale fortement exposés à l'amiante - âge moyen 67ans - durée moyenne 30 ans d'exposition - 99 % d'ex ou fumeurs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 88 % ont au moins un nodule soit 491 nodules dont 14 % sont calcifiés. 29 % de nodules de > 5 mm de diamètre • 8 CBP chez des fumeurs dont 2 se traduisaient par une paroi bronchique épaissie à la TDM. - 62,5 % des CBP ont été dépistés à un stade précoce - prévalence du CBP est de 3,2 % (TDM seule) et de 4,28 % si (TDM et fibroscopie bronchique) • 43 % ont des plaques pleurales et/ou une asbestose
<p>Meirelles et al., 2006 (145)</p>	<p>Épidémiologique Transversale Brésil</p>	<p>Évaluation d'une méthode visuelle semi-quantitative d'évaluation des plaques pleurales au scanner haute résolution en procubitus</p> <p>Critères d'épaisseur (< ou > 0.5cm) et d'étendue (> ou < 50 % du quadrant) pour les plaques pleurales pariétales et le rapport nombre de coupes avec des plaques diaphragmatiques visibles sur le nombre de coupes où le diaphragme est visible</p>	<p>-753 mineurs d'amiante-chrysotile - âge moyen 62 ans - latence moyenne de 35 ans début exposition - exposition cumulée moyenne : 108 fibres-années</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 57 porteurs de plaques pleurales sans autres anomalies pleurales ou parenchymateuses associées • Concordance interlecteurs : - pour les plaques pleurales pariétales : kappa entre 0.61 et 0.79 - et pour les plaques pleurales diaphragmatiques : kappa entre 0.61 et 0.86
<p>Muravov et al., 2005 (158)</p>	<p>Épidémiologique Transversale États-Unis</p>	<p>- intérêt du scanner haute résolution en décubitus et procubitus pour décrire les anomalies pulmonaires lorsque les anomalies à la RP sont indéterminées</p> <p>- RP et HRCT lus par 3 lecteurs expérimentés</p>	<p>353 travailleurs exposés à l'amiante (associée à vermiculite) - 20.7 % fumeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 groupes : - 55 expositions professionnelles (mineur) - 99 domestiques (parafamiliale) - 199 de loisir ou autre 	<ul style="list-style-type: none"> - 27.8 % d'anomalies pleurales au HRCT - 47.5 % d'anomalies pleurales liées à une exposition domestique et 40 % liées à une exposition professionnelle - 11.3 % de calcifications pleurales au HRCT - 75 % des calcifications pleurales n'avaient pas exposition professionnelle - 1 des 15 ayant des épaississements graisseux avait aussi une anomalie pleurale - le risque de découvrir une anomalie pleurale au HRCT est plus élevé chez les anciens mineurs et les contacts domestiques respectivement

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

				OR = 3.96 (1.86-8.41), OR = 6.32 (3.47-11.54) en comparaison avec les expositions de loisir
Minniti et al., 2005 (153)	Épidémiologique Suivi d'une cohorte pendant 43 mois Italie	- Évaluer intérêt du scanner dans le suivi de cohorte de travailleurs exposés à l'amiante - Scanner basse dose	- 1 512 exposés significativement à l'amiante (construction navale, isolation, industrie du fibrociment, construction et maintenance locomotive) - 92 % d'hommes - âge moyen 59 ans - durée moyenne 19 ans d'exposition - 10 % exposition considérée comme forte - 61 % d'ex ou fumeurs	<ul style="list-style-type: none"> • 22 % de nodules - 5 CBP - 10 nodules apparaissent pendant le suivi - 4 nodules augmentent discrètement de taille (1 à 2 mm) - prévalence CBP : 0,3 % • 40 % de plaques pleurales - 3 plaques apparaissent dans le suivi • 4 % de syndromes interstitiels
Vehmas et al., 2005 (235)	Épidémiologique Transversale Finlande	- connaître les effets de âge, BMI (indice de masse corporelle) et de données de laboratoire (dosage sanguin de hémoglobine, C-réactive protéine, vitesse de sédimentation) dans une population exposée à l'amiante -TDM hélicoïdal avec des coupes en haute résolution en procubitus - 3 lecteurs radiologistes expérimentés - score de fibrose : classification de 0 à 5 chacun des 13 signes scanographiques de fibrose	- 528 anciens travailleurs de la construction présentant des pathologies bénignes de l'amiante (un quart d'asbestoses et trois quart de plaques pleurales bilatérales) - 98 % d'hommes - âge moyen 63 ans - durée moyenne 26 ans d'exposition - latence depuis la 1 ^{re} exposition est en moyenne de 41 ans - 97 % d'ex ou fumeurs avec 24 PA en moyenne	<ul style="list-style-type: none"> - 17.6 % d'asbestoses - 70.1 % de plaques pleurales bilatérales - 156 nodules • L'avancée en âge est liée indépendamment du tabac et de exposition à l'amiante avec une augmentation du : <ul style="list-style-type: none"> - nombre de nodules solitaires (OR : 1.046 (1.010-1.084) p = 0.013), - score de fibrose (p < 0.001), - lignes septales (p < 0.001), - bandes parenchymateuses (p = 0.018), - images en verre dépoli (p = 0.028) -épaississement des parois des bronches (p = 0.006) • L'augmentation du BMI est associée à une diminution des bandes parenchymateuses (p < 0.0001), du rayon de miel (p = 0.04), de l'emphysème (p = 0.002) et des bronchectasies (p < 0.0001)
Weber et al., 2004 (244)	Descriptive Allemagne	- comparer l'IRM avec la TDM dans le diagnostic de pathologie pleurale liée à l'amiante - lue par 4 lecteurs indépendants - HRCT (1 mm) + CT (5 mm)	21 sujets exposés à l'amiante avec des plaques pleurales à la TDM - 90 % d'hommes - âge moyen 64 ans - durée de l'exposition en moyenne : 24.6 ans - 75 % de fumeurs	<ul style="list-style-type: none"> • 4 mésothéliomes et 3 CBP • Concordance interobservateurs de IRM et TDM - Kappa respectivement 0.72 et 0.73 pour les plaques pleurales - Kappa respectivement 0.72 et 0.86 pour les calcifications pleurales. La sensibilité de IRM est de 88 % pour les calcifications pleurales en comparaison avec TDM - Kappa respectivement 0.71 et 0.23 pour épaississement pleural - Kappa respectivement 0.87 et 0.62 pour épanchement pleural - Kappa respectivement 0.70 et 0.56 pour la graisse pleurale - Kappa respectivement 0.63 et 0.58 pour le mésothéliome

<p>Paris et al., 2004 (175)</p>	<p>Épidémiologique Transversale France</p>	<p>Déterminer les critères associés à la fibrose pulmonaire au HRCT</p> <ul style="list-style-type: none"> - pléthysmographie + TLCO - RP de face lues par 3 lecteurs indépendants - 6 coupes de TDM haute résolution (HRCT) en procubitus lues par 3 lecteurs indépendants <p>- stades de fibrose : 0 = normal ; 1 = anomalies interstitielles moyennes unilatérales ou si bilatérales visibles sur des zones très limitées ; 2 = anomalies interstitielles bilatérales avec une étendue limitée ; 3 = anomalies profuses (bilatérales, étendues)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 706 retraités de l'amiante textile et friction, navale, centrale thermique et isolation - 89 % d'hommes - âge moyen 65.2 ans - durée moyenne d'exposition : 25 ans - indice cumulé d'exposition (IEC) est de 137.9 f/ml-années - 63 % d'ex ou fumeurs 	<ul style="list-style-type: none"> • 7.2 % d'asbestoses au HRCT (stade 2 ou 3) - 19 % de profusions \geq 0/1 à la RP - 5 % des profusions $<$ 0/1 à la RP ont une asbestose au HRCT - 6 % des RP avec ILO \leq 1/0 avaient une asbestose au HRCT - 1.8 % (2 cas) d'asbestose au HRCT avec IEC à 9 et 15 f/ml-années • Concordance interlecteurs : kappa entre 0.54 et 0.61 • En analyse univariée, l'asbestose au HRCT est associée : <ul style="list-style-type: none"> - à l'âge ($p < 0.001$) ; OR des ≥ 70 ans comparé $<$ 60 ans : 6.4 (1.9-21.6) - à ICE ($p = 0.008$) ; OR des ≥ 100 comparé aux < 25 f/ml-années : 6.1 (1.5-25.9) - à la présence de crépitants ($p = 0.007$) ; OR = 2.2 (1.2-4.0) - au degré de profusion à la RP ($p < 0.001$) - à la présence d'anomalies pleurales à la RP ($p = 0.046$) ; OR = 1.8 (1.0-3.3) - seulement au % de la théorique de la CPT (89.2 % de la théorie pour les fibroses de grade 2-3 à la TDM contre 94.6 pour les grades 0-1) ($p=0.016$) • En analyse multivariée : l'asbestose est associée <ul style="list-style-type: none"> - à l'âge ($p = 0.006$) ; OR = 1.08 (1.02-1.14) - le degré de profusion à la RP \geq 1/0 ($p = 0.001$) ; OR = 3 (1.6-6.0) - à ICE avec une relation dose effet ($p = 0.01$) ; OR pour IEC ≥ 100 comparé aux < 25 f/ml-années OR = 6.4 (1.5-28.4) • Pour le diagnostic d'asbestose : <ul style="list-style-type: none"> - les crépitants ont une sensibilité de 46 % et une spécificité de 76 % par rapport au HRCT - profusion à la RP \geq 1/0 a une sensibilité de 46 % et une spécificité de 80 % par rapport au HRCT - une CPT $<$ 80 % de la théorique a une sensibilité de 27 % et une spécificité de 85 % par rapport au HRCT - un TLCO $<$ 80 % de la théorique a une sensibilité de 15 % et une spécificité de 88 % par rapport au HRCT
<p>Remy-Jardin et al., 2004 (199)</p>	<p>Épidémiologique Transversale France</p>	<p>Comparaison du scanner multidétection basse dose (LDCT) en décubitus par rapport</p>	<p>83 anciens travailleurs exposés à l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 67 ans - durée moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> - le LDCT détecte significativement mieux les plaques scissurales (12 % <i>versus</i> 4 %: $p = 0.008$), les nodules

		<p>aux coupes en procubitus sans dose réduite (HRCT) dans la détection d'anomalies liées à l'amiante</p> <p>- 2 lecteurs radiologues expérimentés</p>	<p>d'exposition 18 ans</p> <p>- latence en moyenne depuis 1^{re} exposition : 46 ans</p> <p>- 67 % d'ex ou fumeurs à plus de 20 PA</p>	<p>pulmonaires (22 % <i>versus</i> 1 % : $p < 0.001$) et emphysème (31 % <i>versus</i> 17 % : $p < 0.001$)</p> <p>- 2 anomalies pleurales vues seulement au LDCT</p> <p>- le HRCT ne dépiste significativement pas plus d'atteinte interstitielle mais permet de mieux les caractériser</p> <p>- irradiation : 1.9 et 3.4 mSv chez un homme</p>
Sette et al., 2004 (212)	Épidémiologique Transversale Brésil	<p>Connaître la sensibilité de la TDM par rapport à RP et évaluer la relation entre les anomalies interstitielles à la TDM et les anomalies des échanges gazeux au repos et à l'exercice</p> <p>- TDM en procubitus coupes 2 mm tous les centimètres</p> <p>- RP de face</p> <p>- 3 lecteurs</p> <p>- spirométrie + TLCO + gradient de pression alvéolo-artériel de oxygène au repos et à l'exercice</p> <p>- score de fibrose (extension – sévérité) de A à E</p>	<p>82 travailleurs exposés à l'amiante (65.5 % de industrie de amiante ciment et 34,5 % des mines de chrysotile) avec des anomalies interstitielles à la TDM</p> <p>- âge moyen 64 ans</p> <p>- durée moyenne d'exposition : 14 ans</p> <p>- latence moyenne de la 1^{re} exposition : > 15 ans</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 56 % ont des plaques pleurales à la RP contre 74 % ont des plaques pleurales à la TDM ($p < 0.05$) • 61 % sont > ILO 0/1 à la RP - 74 % ont une probable asbestose à la TDM (score \geq B)
Copley et al., 2003 (58)	Étude rétrospective Grande-Bretagne	<p>Identifier les différences morphologiques de l'asbestose et la fibrose idiopathique pulmonaire (FIP) au scanner</p> <p>- biopsies relues par 2 anatomopathologistes indépendants</p> <p>- scanner avec des coupes de 1 à 3 mm tous les 10 à 30 mm en décubitus et/ ou procubitus lu par 2 radiologues indépendants</p> <p>- score de fibrose TDM</p>	<p>3 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 74 exposés à l'amiante et porteurs d'une asbestose diagnostiquée par un pneumologue expérimenté en pathologie professionnelle sur des critères de ATS 1986 (cliniques, radiologiques, d'exposition à amiante suffisante et de latence) - 51 % de mineurs d'amiante - 99 % d'hommes - âge moyen 67 ans - 76 % ex ou fumeurs <ul style="list-style-type: none"> • 212 porteurs d'une FIP sur des critères cliniques, fonctionnels respiratoires, radiologiques, d'absence d'exposition à des poussières ou des médicaments et sans connectivité • 53 biopsies de fibrose avec scanner (30 UIP et 23 NSIP) sur des critères cliniques et sans 	<p>- parmi les asbestoses seules 5 % n'avaient pas d'anomalie pleurale associée</p> <p>- la distribution basale et sous-pleurale est plus fréquente avec l'asbestose qu'avec UIP respectivement 97 %, 83 % ($p < 0.01$) et 91 %, 67 % ($p < 0.005$)</p> <p>- la distribution basale et sous-pleurale est plus fréquente avec l'asbestose qu'avec NSPI respectivement 97 %, 70 % ($p < 0.001$) et 91 %, 61 % ($p < 0.001$)</p> <p><u>Après ajustement</u> (sur âge, l'étendue de la fibrose) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fibrose de l'asbestose est plus « grossière » que FIP (OR = 1.52 (1.25-1.84) $p < 0.001$) - aucun élément sémiologique ne diffère UIP de l'asbestose - la fibrose de l'asbestose est plus « grossière » que NSIP (OR = 2.48 (1.49-4.11) $p < 0.001$)

			connectivite	
Akira et al., 2003 (12)	Étude rétrospective Japon	Décrire les différences scanographiques entre une asbestose et une fibrose idiopathique pulmonaire - TDM haute résolution avec des coupes de 1.5 mm tous les 20 mm en décubitus +/- procubitus sans injection - 2 radiologues indépendants	2 groupes • 80 asbestoses de l'industrie textile sur des critères d'exposition, de latence, radiographiques, cliniques, sans maladie cardio-pulmonaire - dont 66 % avec des anomalies pleurales associées - latence moyenne de la 1 ^{re} exposition de 29.3 ans - exposition moyenne de 23.2 ans - 62,5 % d'hommes - âge moyen 61 ans - 70 % d'ex ou fumeurs • 80 fibroses pulmonaires idiopathiques (FIP) sur des critères histologiques dans 50 cas et pour 30 cas sur des critères cliniques - aucune exposition à l'amiante retrouvée - 70 % d'hommes - âge moyen 63 ans - 77.5 % d'ex ou fumeurs	- micronodules sous-pleuraux ou opacités branchées, lignes curvilinéaires, bandes parenchymateuses, perfusion en mosaïque sont significativement plus fréquentes dans l'asbestose (p < 0.001) - bandes parenchymateuses sont plus vues chez les porteurs de pathologies pleurales diffuses (77 % des cas) - épaissement interstitiel intralobulaire, bronchioles intralobulaires, bronchiolectasies avec consolidation et rayon de miel sont moins fréquents (p < 0.001) dans l'asbestose - 4 % d'épaississements pleuraux diffus chez les FIP mais pas de plaque pleurale
Lebedova et al., 2003 (128)	Transversale République tchèque	Effet des anomalies pleurales sur la fonction respiratoire - RP de face lues par un radiologue et une équipe de 3 médecins expérimentés - HRCT de 1 mm tous les 10 mm en décubitus et 3 à 4 coupes en procubitus - phéthysmographie (CPT, CV, VEMS, DEM25-75, DEM75) + TLCO	- 162 travailleurs de l'industrie de l'amiante sans signe radiographique de fibrose - âge moyen 56 ans - durée de l'exposition en moyenne : 25.6 ans 2 groupes avec (60 %) et sans anomalies pleurales	- Anomalies pleurales : sensibilité de 64.9 % et spécificité de 98.5 % du HRCT par rapport à la RP - 46.3 % d'anomalies parenchymateuses au HRCT dont 10.5 % d'asbestoses probables
Vehmas et al., 2003 (234)	Épidémiologique Transversale Finlande	- connaître les effets du tabac dans une population exposée à l'amiante - TDM hélicoïdal avec des coupes en haute résolution en procubitus - 3 lecteurs radiologues expérimentés - score de fibrose : classification de 0 à 5 chacun des 13 signes scanographiques de fibrose	- 528 anciens travailleurs de la construction présentant des pathologies bénignes de l'amiante (un quart d'asbestose et les trois quart de plaques pleurales bilatérales) - 98 % d'hommes - âge moyen 62 ans - durée moyenne 26 ans d'exposition - 97 % d'ex ou fumeurs avec 24 PA en moyenne	- Lignes curvilinéaires sont corrélées inversement au tabagisme actif (p = 0.025) - Lignes septales sous-pleurales sont corrélées inversement au tabagisme actif et passé (respectivement p = 0.045 et 0.039)

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

Metintas et al., 2002 (148)	Rétrospective Turquie	Critères de diagnostic scanographique d'un mésothéliome par rapport à une autre affection pleurale - Scanner conventionnel avec injections - 4 lecteurs expérimentés (2 radiologues et 2 pneumologues)	5 groupes (251 patients) - 99 mésothéliomes - 39 métastases pleurales - 32 pleurésies tuberculeuses - 26 empyèmes - 19 pathologies bénignes	Sensibilité et spécificité des signes scanographiques pour différencier un mésothéliome d'une pathologie pleurale bénigne : - respectivement 70/95 pour l'effet de croûte pleurale (OR : 21.05 (6.75-65.62)) - 85/83 pour envahissement pleural médiastinal (OR : 3.53 (1.33-9.39)) - 48/96 pour les nodules pleuraux (OR : 14.45 (3.58-58.82))
Tiitola et al., 2002 (225)	Épidémiologique Suivi d'une cohorte pendant 3 ans Finlande	Évaluer le scanner thoracique dans le dépistage dans CBP dans une population à risque - scanner hélicoïdal faible dose toutes 10 mm + une RP F et P - 3 radiologues indépendants	602 travailleurs de l'amiante de la construction - dont 601 ont des plaques pleurales et 85 une asbestose - 97 % d'hommes - âge moyen 63 ans - durée > 20 ans d'exposition - 97 % de fumeurs à 24 PA en moyenne	- 18,4 % de nodules - 5 CBP dont 3 à un stade précoce - 3 visibles à la RP et 2 uniquement visibles à la TDM - 1 mésothéliome - sensibilité du dépistage 100 % et spécificité 87 % - prévalence CBP : 0,8 %
Tiitola et al., 2002 (226)	Épidémiologique Transversale Finlande	Évaluer les critères discriminant les anomalies pleurales entre un groupe exposé professionnellement et un groupe contrôle - scanner hélicoïdal avec des coupes de 10 mm en décubitus + 4 à 5 coupes en haute résolution de 1.5 mm d'épaisseur - lecture par 3 radiologues expérimentés indépendants	2 groupes : • 602 travailleurs de la construction avec des anomalies pleurales ou une asbestose à la TDM - dont 601 ont des plaques pleurales et 85 une asbestose - 98 % d'hommes - âge moyen 63 ans - durée moyenne d'exposition : 26 ans - ex ou fumeurs à 24 PA en moyenne • 49 sujets contrôles ont eu une TDM dans le cadre du bilan d'un cancer extra-thoracique dont 19 sont non exposés - 100 % d'hommes - 100 % de fumeurs > de 10 ans - seul 16 % n'ont pas d'anomalie pleurale	- concordance interlecteurs : kappa entre 0.23 (pour les anomalies de la plèvre viscérale) et 0.81 pour la calcification, l'étendue, l'épaisseur des anomalies pleurales - concordance intralecteur : kappa entre 0.36 pour les plaques scissurales et 0.85 pour les calcifications - durée de l'exposition corrélée significativement avec le degré de calcification (r = 0.29, p < 0.001), l'épaisseur maximale (r = 0.19, p < 0.001), la moyenne des épaississements (r = 0.13, p = 0.002) et leur étendue (r = 0.15, p < 0.001) - différence significative entre la moyenne de l'étendue des pathologies pleurales entre les exposés (83 cm ²) et le groupe contrôle (40 cm ²) (p<0.001) - le seuil de 45 cm ² a une sensibilité de 82 % et une spécificité de 66 % pour différencier les exposés du groupe contrôle
Van Cleemput et al., 2001 (229)	Épidémiologique Transversale Belgique	Évaluer la relation entre la taille des plaques pleurales vues au scanner haute résolution et le niveau d'exposition passée à l'amiante et la fonction respiratoire - RP - au moins une TDM	2 groupes : • 73 travailleurs exposés à l'amiante de l'industrie de l'amiante-ciment - dont 21 (29 %) avec une asbestose - exposition cumulée moyenne : 26.3 f x année/ml (modérée)	- 70 % de plaques pleurales à la TDM chez les exposés (contre 26 % à la RP) et aucune dans le groupe contrôle - surface moyenne des plaques costales 48 cm ² - pas de signe clinique ou radiologique d'asbestose - pas de relation entre la surface

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

		<p>haute résolution tous les 10 ou 30 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> - spirométrie + transfert du CO - 3 lecteurs indépendants 	<ul style="list-style-type: none"> - durée moyenne d'exposition : 25 ans - âge moyen 43.5 ans - 85 % ex ou fumeurs avec 11 PA en moyenne • groupe contrôle (21 personnels hospitaliers) <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 44.5 ans - 76 % ex ou fumeurs avec 13.4 PA en moyenne 	<p>des plaques et l'exposition cumulée à l'amiante ($p = 0.94$), ni de la latence depuis la 1^{re} exposition ($p = 0.15$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de différence significative de la fonction respiratoire chez exposés par rapport aux contrôles, ni chez porteurs de plaques pleurales et les non-porteurs - l'étendue des plaques n'est pas corrélée à la fonction respiratoire
Schaeffner et al., 2001 (207)	Rétrospective USA	<p>Évaluer l'association entre un index d'exposition à l'amiante, les anomalies pleurales ou parenchymateuses radiographiques et/ou scanographiques chez des porteurs de CBP</p> <ul style="list-style-type: none"> - RP F + P + D et G oblique - scanner conventionnel avec ou sans injection - lecture par 3 radiologues 	<ul style="list-style-type: none"> - 103 exposés à l'amiante professionnel ou environnemental porteurs d'un CBP ex ou fumeurs avec des anomalies soit à la RP (37.9 %) soit à la TDM soit les 2 (56.6 %) - 86 % d'hommes - âge moyen 64 ans - fumeurs (40.8 %) - répartis en 2 groupes d'exposition en fonction du poids de la durée d'exposition - score ILO > 10 - score ILO ≤ 10 (41.2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> - 19.6 % anomalies pleurales ou parenchymateuses à la TDM - 7,8 % anomalies pleurales ou parenchymateuses à la RP Sensibilité de la RP par rapport TDM est de 60 % et la spécificité est de 100 % - 6 % score ILO ≤ 10 ont des anomalies pleurales ou parenchymateuses à RP ou TDM - 26 % score ILO > 10 ont des anomalies pleurales ou parenchymateuses à RP ou TDM L'exposition à l'amiante avec un score ILO > 10 est associée aux anomalies pleurales et/ou parenchymateuses (OR = 4.93 (1.05-23.12) ; $p = 0.04$)
Huuskonen et al., 2001 (102)	Épidémiologique Transversale Finlande	<p>Évaluer le scanner thoracique haute résolution (HRCT) dans le dépistage de fibrose pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spirale faible dose tous les 10 mm + 4 à 5 coupes en haute résolution + une RP F et P (uniquement pour les exposés) - 3 radiologues indépendants 	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 602 travailleurs de l'amiante de la construction <ul style="list-style-type: none"> - dont 121 (20 %) avec une asbestose - 98 % d'hommes - âge moyen 64 ans - durée d'exposition 26 ans en moyenne - fumeurs à 24 PA en moyenne • 49 contrôles dont 19 probablement pas exposés <ul style="list-style-type: none"> - 100 % d'hommes - âge moyen 61 ans - fumeurs > de 10 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Concordance interlecteurs pour le score de fibrose (kappa 0.64) - Concordance intralecteur pour le score de fibrose (kappa à 0.72) - le meilleur modèle (opacités curvilinéaires sous-pleurales, lignes perpendiculaires sous-pleurales, bandes parenchymateuses et rayon de miel) explique 0.84 de la variance - l'âge (+ 0.02 scores/an), le sexe (femme : + 0.4 scores), la durée d'exposition (+ 0.005 scores/an) et le groupe d'exposition (calorifugeurs), sont prédictifs du score de fibrose - sensibilité de 70 % et spécificité de 91 % du HRCT (score I/II) par rapport à ILO radiographique (1/0) (respectivement 51 % et 89 %)
De Raeve et al., 2001 (68)	Épidémiologique Transversale Belgique	<p>Évaluer la reproductibilité du scanner hélicoïdal avec des coupes tous les centimètres en haute résolution, sans injection, en procubitus dans la détection anomalies pleurales mineures liées à l'amiante</p>	<p>100 travailleurs exposés à amiante de façon indirecte par la présence d'amiante dans le bâtiment durant > de 10 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - 45 % d'hommes - âge moyen 54 ans - latence moyenne du début de l'exposition: 16 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - 18 % d'anomalies pleurales à la 1^{re} lecture dont seulement 9 % anomalies pleurales avec une probabilité modérée ou forte de plaque pleurale en triple lecture - Concordance interlecteurs pour les anomalies pleurales : kappa entre 0.26 et 0.45 - Concordance intralecteur pour les anomalies pleurales : kappa à 0.68

Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante

		- 3 lecteurs radiologues expérimentés		- Pas de fibrose, ni épaississement pleural diffus, ni CBP, ni mésothéliome
Michel et al., 2001 (150)	Épidémiologique Transversale France	Comparer la TDM haute résolution à faible dose à celle en haute dose avec des coupes de 1 mm tous les 10 mm (conventionnelle) - 3 lecteurs indépendants	- 41 patients exposés à l'amiante - 63.4 % d'hommes	- l'appréciation qualitative des anomalies pleurales entre les 2 types de scanner est identique dans 98 % des cas - pas de variation significative interobservateurs - diminution de dose de l'ordre de 76.5 % soit 0.7 à 0.8 mGy en dose absorbée (proche irradiation RP)
Algranti et al., 2001 (15)	Rétrospective Brésil	Évaluer les effets non cancéreux de l'exposition à l'amiante-ciment - spirométrie - RP lues par 3 lecteurs indépendants - HRCT avec des coupes de 1.5 à 2 mm tous les 15 mm en procubitus - lecture par consensus de 2 radiologues et 4 pneumologues	828 anciens travailleurs de l'industrie d'amiante-ciment - 92 % hommes - âge moyen 51 ans - durée moyenne 12 ans - la latence depuis la 1 ^{re} exposition est de 25 ans en moyenne - exposition cumulée (ICE) moyenne : 79.9 f/ml-années - ex ou fumeurs 63.5 %	- asbestose à la RP : 17.6 % - 32 % d'épaississements pleuraux à la RP - 8.9 % d'asbestoses au HRCT - 29.7 % d'épaississements pleuraux au HRCT - 89 % des asbestoses au HRCT ont des épaississements pleuraux - sensibilité de 78 % et spécificité de 96 % pour l'asbestose de la RP par rapport HRCT - sensibilité de 74 % et spécificité de 85.5 % pour l'épaississement pleural de la RP par rapport HRCT - la latence depuis la 1 ^{re} exposition est le meilleur critère prédictif d'asbestose et spécialement d'épaississement pleural en comparaison avec la durée d'exposition et l'exposition cumulée
Kishimoto et al., 2000 (119)	Descriptive Japon	Décrire les anomalies pleurales et parenchymateuses chez des ouvriers du bâtiment exposés à l'amiante - RP + TDM si anomalies radiographiques - lus par 2 spécialistes des pneumoconioses	2 951 ouvriers de la construction (80 % de charpentiers et plâtriers) - 100 % d'hommes - âge moyen 53 ans	- 6.1 % anomalies pleurales et/ou parenchymateuses à la RP - 5.7 % anomalies pleurales et/ou parenchymateuses à la TDM (11 anomalies suggérées par la RP et non confirmées par la TDM) 12 plaques pleurales non vues à la RP mais confirmées par la TDM - 17.4 % d'anomalies à la TDM pour les plus de 61 ans contre 0.7 % chez les moins de 40 ans - 78 % des anomalies à la TDM vues chez des travailleurs exposés plus de 31 ans
Topçu et al., 2000 (227)	Épidémiologique Transversale Turquie	Évaluer l'intérêt de la TDM haute résolution (HRCT) du thorax entier chez des sujets porteurs de plaques pleurales à la RP liées à une exposition environnementale à l'amiante - RP - TDM haute résolution (HRCT) du thorax entier - 2 lecteurs	- 26 porteurs de plaques pleurales bilatérales très étendues à la RP liées à une exposition environnementale à l'amiante - 58 % d'hommes - âge moyen de 55 ans - durée moyenne d'exposition est de 28 ans - la latence depuis la 1 ^{re} exposition est de 55 ans en moyenne - 54 % d'ex ou fumeurs	- 8 % avaient des opacités parenchymateuses \geq ILO 1/0 à la RP - 92 % ont des anomalies parenchymateuses (dont les bandes parenchymateuses) au HRCT - 1 cas de graisse extrapleurale au HRCT détecté comme un épaississement pleural diffus à la RP - la RP ne voit pas les plaques pleurales paravertébrales - 35 % d'épaississements

		expérimentés - spirométrie	avec en moyenne 20 PA	pleuraux apicaux (9 cas) au HRCT contre 27 % à la RP (7 cas) (chez des sujets sans antécédent de tuberculose ou de spondylarthrite ankylosante) ont été attribués à l'exposition à l'amiante - HRCT détecte dans 27 % des cas (soit 7 cas) des plages en rayon de miel adjacentes à l'épaississement pleural apical - pas de lien significatif entre la présence d'épaississement pleural apical et l'âge, la durée de l'exposition, la latence et la moyenne de la CV par rapport aux autres anomalies pleurales
Michel et al., 1999 (149)	Épidémiologique Transversale France	Critères de sélection des sujets exposés à l'amiante relevant d'une TDM haute résolution de dépistage - EFR (avec VR hélium + TLCO) - TDM haute résolution sans injection tous les centimètres en décubitus dorsal +/- procubitus	150 travailleurs exposés à l'amiante répartis en 2 groupes - un groupe chrysotile (44 %) avec des concentrations atmosphériques >50 f/ml - et un groupe chrysotile + crocidolite (56 %) avec des concentrations atmosphériques entre 0,1 à 0,6 f/ml - âge moyen 55 ans - durée moyenne d'exposition : 9 ans - latence moyenne de la 1 ^{re} exposition : 26 ans	- 43 % de plaques pleurales dont 6 % de calcifications pleurales - 7 % épaississements pleuraux diffus - 2 % de pleurésies - 7 % d'asbestoses - pas de CBP ni mésothéliome - l'âge (sans préciser de tranche d'âge) au moment du dépistage classe 60 % des sujets avec anomalies TDM (p = 0.0083) - DEM 75 classe 57 % des sujets avec anomalies TDM (indépendant du tabagisme) (p = 0.0243) - l'exposition évaluée que par la durée n'est pas une variable discriminante
Soulat et al., 1999 (220)	Épidémiologique Transversale France	Caractériser les effets des fortes expositions à l'amiante - spirométrie - RP - TDM en haute résolution, en procubitus, sans injection, avec des coupes contiguës de 1 mm,	170 anciens travailleurs d'une usine fabriquant des fertilisants - 91 % ont été exposés de façon certaine à l'amiante dont 66 % avec une forte exposition (calorifugeage durant la maintenance annuelle) - 31 % avaient été mineurs de charbon - âge moyen 65 ans - durée moyenne d'exposition : 13 ans - latence depuis la 1 ^{re} exposition en moyenne : 39 ans - 62 % d'ex ou fumeurs avec en moyenne 23 PA	- 32 % ont des plaques pleurales et 0.66 % présente un épaississement pleural diffus à la RP - 66.5 % épaississements pleuraux à la TDM dont 72 % calcifiés. Pas d'épaississement pleural diffus à la TDM - 5 % d'anomalies interstitielles à la RP - 21 % d'anomalies parenchymateuses à la TDM - 2 % avaient des bandes parenchymateuses à proximité de plaques pleurales à la TDM - la prévalence d'épaississements pleuraux et d'anomalies parenchymateuses est associée à la durée (respectivement p < 0.05 et < 0.01) et intensité de l'exposition (respectivement p < 0.01 et < 0.05) - les valeurs spirométriques ne sont pas associées aux anomalies pleurales ou parenchymateuses à la TDM - les râles crépitants (21 % des cas) sont associés aux anomalies pleurales ou parenchymateuses à

				la TDM ($p < 0.05$), ainsi qu'à la durée et intensité de l'exposition ($p < 0.05$) mais pas au travail dans la mine. Ils sont associés à l'âge et à des antécédents cardiaques
Gevenois et al., 1998 (82)	Transversale Belgique	Évaluer par le scanner si les pathologies bénignes de l'amiante sont associées et trouver les critères différenciant les épaissements diffus et localisés - RP lus par trois lecteurs - scanner conventionnel avec des coupes de 10 mm tous les 10 mm + HRCT en procubitus et décubitus avec des coupes de 1 mm tous les 20 à 30 mm -Scanner lus par 2 radiologues	231 travailleurs exposés à l'amiante avec une latence de la 1 ^{re} exposition > 10 ans, sans plaque pleurale calcifiée ni opacité parenchymateuse ILO > 1/1 à la RP: - 98 % hommes - âge moyen 56 ans - durée moyenne d'exposition 19 ans - ex ou fumeurs 70.5 % ayant fumé en moyenne plus de 25 PA	- 57 % sans anomalie - 31 % de plaques pleurales (64 % des cas bilatérales) - 14 % d'épaississements pleuraux diffus plus souvent unilatéraux (dans 62,5 % des cas). épaississement pleural diffus souvent associé à des bandes parenchymateuses (dans 18 cas) - 3 % atélectasies rondes unilatérales dans 75 % des cas - fibrose bilatérale dans 100 % des cas 3 catégories de pathologies bénignes de l'amiante - fibrose parenchymateuse - épaissement pleural diffus - plaques pleurales

Conclusions

- La TDM faible dose est plus sensible que la RP pour le dépistage des plaques pleurales, de l'asbestose, des atélectasies par enroulement et des cancers broncho-pulmonaires
- La latence depuis la 1^{re} exposition et l'âge semblent être les meilleurs critères prédictifs d'asbestose et d'épaississement pleural
- Il existe une relation dose-effet entre l'asbestose et l'indice cumulé d'exposition
- Il semble exister une relation entre la moyenne de l'étendue des pathologies pleurales et le niveau d'exposition. Plus l'exposition semble faible moins la concordance interlecteurs est bonne

2.13 Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : IRM

	Type d'étude	Objectif de l'étude	Population	Résultats
Weber et al., 2004 (244)	Descriptive Allemagne	Comparer l'IRM avec la TDM dans le diagnostic de pathologie pleurale liée à l'amiante - HRCT (1 mm) + CT (5 mm) - IRM - Lus par 4 lecteurs indépendants	21 travailleurs exposés à l'amiante avec des plaques pleurales à la TDM - 90 % d'hommes - âge moyen 64 ans - durée de l'exposition en moyenne : 24.6 ans - 75 % de fumeurs	- 4 mésothéliomes et 3 CBP • Concordance interobservateurs de l'IRM et de la TDM -Kappa respectivement 0.72 et 0.73 pour les plaques pleurales - Kappa respectivement 0.72 et 0.86 pour les calcifications pleurales. La sensibilité de l'IRM est de 88 % pour les calcifications pleurales en comparaison avec la TDM - Kappa respectivement 0.71 et 0.23 pour l'épaississement pleural - Kappa respectivement 0.87 et 0.62 pour l'épanchement pleural - Kappa respectivement 0.70 et 0.56 pour la graisse pleurale - Kappa respectivement 0.63 et 0.58 pour le mésothéliome
Boraschi et al., 1999 (43)	Descriptive Italie	Décrire les maladies pleurales bénignes et malignes à l'IRM - IRM avec injection gadolinium, en T1, T2, proton - Lue par 3 lecteurs expérimentés - Diagnostic établi par biopsie percutanée, thoracotomie et surveillance radioclinique pendant au moins 3 ans	30 patients exposés à l'amiante avec des anomalies pleurales à la RP et au TDM	- 18 patients avec des plaques pleurales multiples ont montré une basse intensité de signal sur les séquences pondérées T1, en densité de proton et pondérées T2. - chez 2 de ces patients, on a observé une effusion pleurale aiguë - Toutes les lésions malignes (11 mésothéliomes) et une plaque pleurale bénigne solitaire ont montré une hyperintensité de signal sur les images en T2 et en densité de proton et un aspect hétérogène en T1 postcontrast - La sensibilité, la spécificité, et l'exactitude diagnostique de la formation image de résonance magnétique en classifiant une lésion en tant que suggestive de la malignité étaient 100 %, 95 % et 97 %, respectivement
Bekkelund et al., 1998 (34)	Descriptive Norvège	- Évaluer les performances de l'IRM dans la détection de modification liée à l'exposition à l'amiante comparée à RP et EFR - IRM - Spirométrie - Pas de TDM	17 hommes exposés à l'amiante (mécaniciens, charpentiers, pêcheurs) avec des anomalies à la RP - 100 % d'hommes - âge moyen 62 ans - durée de l'exposition en moyenne : 24.6 ans - 75 % de fumeurs	- 33 % de fibroses à la RP contre 87 % à l'IRM - 4 adénopathies para-hilaires et 1 atelectasie ronde vues uniquement avec IRM - Corrélation de la durée de l'exposition et du score de fibrose à la RP ($r = 0.56$, $p = 0.016$), mais pas avec le score de fibrose à l'IRM - Le score de fibrose à l'IRM est corrélé négativement avec le VEMS ($r = -0.4$, $p = 0.032$), mais pas avec les autres paramètres de

		- RP F + P lues par 3 lecteurs indépendants, et classées en 4 groupes (ILO de 0 à 3)		la fonction respiratoire
--	--	--	--	--------------------------

Conclusions

- L'IRM semble plus sensible que la TDM pour différencier des épaissements pleuraux tissulaires ou gras, et pour dépister les épanchements pleuraux ou les atélectasies rondes
- L'IRM semble plus sensible que la RP pour le dépistage de la fibrose et des adénopathies hilaires

2.14 Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : PET/CT

	Type d'étude	Objectifs de l'étude Méthode	Population	Résultats
Yildirim et al., 2009 (249)	Étude pilote Turquie	Évaluer le rôle du PET au fluorodeoxyglucose (¹⁸ FDG PET/CT) pour différencier les pathologies pleurales bénignes et le mésothéliome malin - ¹⁸ FDG PET/CT - histologie (biopsie pleurale sous scanner, thoracoscopie, thoracotomie) avec immunohistochimie	<ul style="list-style-type: none"> • 17 mésothéliomes • 9 pleurésies bénignes de l'amiante • 5 fibroses pleurales bénignes - âge moyen 61 ans	<ul style="list-style-type: none"> - la sensibilité et la spécificité du PET par rapport à histologie respectivement à 88.2 % et à 92.9 % - différence significative (p < 0.001) entre les SUV moyens des mésothéliomes (6.5) et des pathologies bénignes (0.8) - le seuil de SUV à 2.2 : la sensibilité du PET est à 94.1 % et la spécificité à 100 %, la valeur prédictive positive à 100 % et la valeur prédictive négative à 93.3 %
Melloni et al., 2004 (146)	Rétrospective Entre janvier 2000 et juin 2003 France	Évaluer la performance du ¹⁸ FDG avec une tomographie par coïncidence de détection d'émission (CDET) dans la détection de lésions malignes en comparaison avec le scanner - RP - TDM - exploration par caméra CDET + ¹⁸ FDG - suivi annuel - lus par 2 radiologues	30 travailleurs exposés à l'amiante (construction, maintenance, démolition et matériaux réfractaires) avec des images anormales (plaques pleurales, épaissements pleuraux diffus) à la RP et/ou à la TDM - 96.6 % d'hommes - âge moyen 61 ans - 76.6 % d'ex ou fumeurs	<ul style="list-style-type: none"> - 6 mésothéliomes et 2 CBP avec épanchement pleural étaient positifs au ¹⁸FDG - dans 2 cas de mésothéliome le CDET était supérieur au scanner - absence d'hypermétabolisme dans un cas de sarcome épithélioïde pleural scléreux - 5 faux positifs (3 épanchements pleuraux unilatéraux, 1 atelectasie par enroulement, 1 nodule bénin) - aucun des 15 patients porteurs de plaques pleurales n'avait de fixation sur les plaques - sensibilité de l'examen 89 %, spécificité 76 % pour affirmer la malignité
Caretta et al., 2000 (50)	Transversale Italie	Évaluer les performances du TEP dans le diagnostic des affections pleurales et évaluer la réponse au traitement du mésothéliome pleural - scanner thoracique - ¹⁸ FDG PET - histologie (biopsie pleurale sous scanner, thoracoscopie, thoracotomie)	14 patients avec du liquide pleural ou une masse pleurale ou un épaissement pleural au scanner thoracique - 78.5 % d'hommes - âge moyen : 58 ans	<ul style="list-style-type: none"> • 13 lésions pleurales malignes : <ul style="list-style-type: none"> - 10 mésothéliomes - 2 adénocarcinomes - 1 fibrose pleurale bénigne • sensibilité : 92 %, exactitude : 92 % • évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie chez 6 patients : 4 ont une diminution du traceur 4 mois après le traitement

2.15 Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante

2.15.1 Expectorations provoquées

	Type d'étude	Objectif Méthode de l'étude	Population	Résultats
Setta et al., 2008 (211)	Cas-témoins Brésil	Étudier l'intérêt de cytologie des expectorations et des marqueurs systémiques d'inflammation pour définir le stade de la maladie et sa progression - TDM haute résolution - RP de face - lecture par 2 pneumologues expérimentés indépendants - spirométrie + DLCO	<ul style="list-style-type: none"> • 39 anciens exposés à l'amiante plus de 5 ans et la dernière exposition remontant à plus de 10 ans dans l'industrie du fibrociment et les mines d'amiante. - 100 % asbestose +/- plaques - âge moyen 68 ans - durée moyenne d'exposition : 15 ans - latence du début de l'exposition 34 ans - 77 % d'ex-fumeurs avec 32 PA en moyenne • 21 non exposés 	<p>Chez porteurs d'asbestose en comparaison aux témoins :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>dans les crachats</u> <ul style="list-style-type: none"> - neutrophiles sont moins nombreux (p = 0.001) - % de macrophages plus haut (p = 0.002) d'autant plus que le patient est dyspnéique - rapport macrophage sur neutrophiles plus haut (p = 0.001) d'autant plus que le patient est dyspnéique - le taux IL8 plus haut d'autant plus (p < 0.05) qu'il y a des distorsions de l'architecture du parenchyme • <u>dans le Sérum</u> <ul style="list-style-type: none"> - IL8 plus haut (p < 0.05) - Ces paramètres des expectorations et du sérum ne sont pas corrélés à la fonction respiratoire
Prince et al., 2008 (194)	Cas-témoins Canada	Évaluer l'utilité du dosage de cytokines et de médiateurs dans l'analyse des expectorations et déterminer le niveau de corrélation avec le déclin de la fonction respiratoire chez des asbestosiques - pléthysmographie + TLCO - cytokines et médiateurs dans l'expectoration : MMP-9, TIMP-1, fibronectine, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TGF- β et TNF- α	<p>3 groupes d'hommes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 travailleurs porteurs d'une asbestose <ul style="list-style-type: none"> - délai depuis la retraite : 26 ans en moyenne - âge moyen 71 ans - 84 % ex ou fumeurs • 15 travailleurs porteurs d'une silicose • 14 témoins sains 	<ul style="list-style-type: none"> - Le seul médiateur (IL-1β) est augmenté dans l'expectoration des asbestoses par rapport aux contrôles (82 <i>versus</i> 58, p = 0.02)) - Éosinophiles, neutrophiles et IL-1β sont corrélés avec le déclin annuel de la fonction respiratoire (en particulier le VEMS) respectivement r = 0.53, p = 0.03 ; r = 0.53, p = 0.02 ; r = 0.91, p = 0.03.
Paris et al., 2002 (173)	Transversale Française	Connaître la corrélation entre la présence de corps asbestosiques dans les expectorations de retraités de l'industrie de production de matériaux contenant de l'amiante, leur quantité et le type minéralogique d'amiante -expectoration provoquée	<p>270 retraités de l'amiante textile et friction (64.5 % de chrysotile et 35.5 % de chrysotile et crocidolite)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 78.8 % d'hommes - âge moyen 64 ans - 58.1 % d'ex ou fumeurs - durée moyenne d'exposition : 24 ans - indice cumulé d'exposition : 217 f/ml années 	<ul style="list-style-type: none"> - 82.6 % de macrophages dans les expectorations - 53 % de corps asbestosiques dans les expectorations • En analyse multivariée : une relation positive entre la présence de corps asbestosiques et : <ul style="list-style-type: none"> - l'indice cumulé

		après inhalation d'un aérosol salé isotonique et 2 matinées suivantes	- intensité moyenne de l'exposition 8.7f/ml - temps écoulé moyen depuis le départ en retraite : 8 ans	d'exposition au-dessus de 200 f/cc-années : 2.1 (1.0-4.3) - la durée de l'exposition ≥ 25 ans : 2.4 (1.2-4.8) - intensité d'exposition > 8 f/ml : 2.4 (1.1-5.0) - âge ≥ 68 ans : 5.9 (2.3-15.0) - temps depuis le départ en retraite > 1 an : 2.0 (1.0-4.1) - chrysotile + crocidolite : 5.1 (2.5-10.4) Pas de lien avec le sexe et le statut tabagique
Marek et al., 2001 (141)	Cas-témoins Allemagne	Évaluer la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive de la cytologie conventionnelle de l'expectoration et de l'analyse quantitative de l'ADN des cellules d'expectoration chez des sujets ayant été exposés à des substances cancérogènes pulmonaires professionnelles	3 groupes : - 201 sujets présentant une silicose - 100 sujets présentant une asbestose - 103 sujets présentant un CBP traité chirurgicalement 1 groupe témoin - 200 échantillons de cytologie d'expectoration concernaient 50 % de sujets fumeurs et 50 % de sujets non fumeurs	La sensibilité de l'analyse quantitative de l'ADN de la cytologie d'expectoration a été évaluée à 75 %, la spécificité à 89,8 % et la valeur prédictive à 89,3 %. L'association de cette technique à l'examen en cytologie conventionnelle augmente la sensibilité à 80 %.

2.15.2 Liquide bronchiolo-alvéolaire (LBA)

	Type d'étude	Objectif Méthode de l'étude	Population	Résultats
Vathesatogikit et al., 2004 (233)	Rétrospective : cas témoin USA	Évaluer l'utilité clinique des corps asbestosiques (CA) dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) - RP - HRCT - 2 lecteurs - EFR + DLCO	<ul style="list-style-type: none"> • 30 travailleurs avec une histoire d'exposition à l'amiante <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 55 ans - 100 % d'hommes - 83.5 % d'ex ou fumeurs - exposition à l'amiante > de 20 ans avec une latence depuis la 1^{re} exposition remontant à plus 30 ans • 30 témoins <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen 34 ans - 83 % d'hommes 	<ul style="list-style-type: none"> - 33 % de corps asbestosiques positifs chez les exposés contre 0 chez les témoins - nombre moyen de CA par lame : 2.7 Les sujets avec des CA positifs ont : <ul style="list-style-type: none"> - plus de toux et d'expectorations (70 <i>versus</i> 26 %, p = 0.023) - plus de neutrophiles (3.5 <i>versus</i> 2.2, p = 0.029) et de éosinophiles (1.1 <i>versus</i> 0.3, p = 0.018) dans le LBA - plus d'anomalies parenchymateuses plus sévères et plus de fibrose à HRCT (70 <i>versus</i> 26 %, p = 0.023) - un VEMS (77 <i>versus</i> 92 %, p < 0.05) et un DL CO plus bas (76 % <i>versus</i> 104 %, p < 0.01)

2.15.3 Fibroscopie bronchique

	Type d'étude	Objectif de l'étude	Population	Résultats
Paris et al., 2003 (174)	Transversale France	- identifier les populations à haut risque de cancer bronchique, candidat au dépistage précoce par fibroscopie en auto-fluorescence	214 patients - 90 % d'hommes - âge moyen 58 ans - antécédents de cancer bronchique pour 20 %, et de cancer ORL pour 8 % - 95 % d'ex ou fumeurs - 61 % d'exposition à l'amiante - 13 % avec une exposition à d'autres cancérogènes professionnels plus de 10 ans	- 10 % de dysplasie sévère et carcinome <i>in situ</i> Association significative et indépendante à l'analyse multivariée entre dysplasie sévère/carcinome <i>in situ</i> et : - les fumeurs actifs (OR 6.7, IC95 % 1.5-29.4) - la présence d'un cancer bronchique synchrone (OR 11.7, IC95 % 3.1-43.4) - la durée de l'exposition à l'amiante avec une relation dose-effet (< 20 ans (OR 6.7, IC95 % 1.2-36.6); plus de 20 ans (OR 10.8, IC95 % 2.2-53.7)) mais pas avec le délai depuis la dernière exposition - l'exposition à d'autres cancérogènes professionnels (OR 5.9, IC95 % 1.7-20.7)

2.16 Les outils diagnostiques des pathologies respiratoires liées à l'amiante : marqueurs biologiques

	Type d'étude	Objectifs de l'étude	Population	Résultats
Luo et al., 2010 (136)	Méta-analyse Chine	Etablir les performances diagnostiques du SMRP dans le dépistage du mésothéliome malin	11 études sélectionnées publiées en anglais jusqu'au 8 mars 2008	Les performances du SMRP sont : sensibilité 64 %, spécificité 89 %, rapport de vraisemblance positive 7.1, rapport de vraisemblance négative de 0.39, OR à 19.35 (10.95, 34.17)
Park et al., 2009 (179)	Transversale Australie	Savoir si ostéopontine du sérum peut être un prédicteur du développement d'un mésothéliome - seuil retenu de ostéopontine du sérum : ≥ 62.4 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> • 525 sujets - 100 % hommes - 66.9 ans en moyenne - 64 % ex ou fumeurs • 6 groupes : - 23 asbestoses - 110 épaissements pleuraux diffus - 13 asbestoses et épaissements pleuraux diffus - 142 plaques pleurales - 20 silicoses - 217 exposés à l'amiante sans pathologie (Pas de mésothéliome)	<ul style="list-style-type: none"> - Le niveau d'ostéopontine est significativement différent entre le groupe de personnes exposées à l'amiante sans pathologie et l'ensemble des groupes ayant des anomalies en lien avec l'amiante (respectivement 24.1 <i>versus</i> 40.4, $p < 0.0001$) - le niveau d'ostéopontine est associé significativement avec l'âge ($p < 0.0001$) mais pas corrélé au BMI ou au statut tabagique
Rodriguez Portal et al., 2009 (203)	Transversale Espagne	<ul style="list-style-type: none"> - Connaître le niveau de SMRP chez les personnes atteintes d'affections pleurales bénignes et de mésothéliome - Savoir si SMRP (MESOMARK) peut servir de marqueur d'exposition à l'amiante 	<ul style="list-style-type: none"> 362 sujets - groupe 1 : 48 personnes saines de 30.7 ans en moyenne - groupe 2 : 177 exposés en moyenne 12 ans sans pathologie pleurale de 52 ans en moyenne - groupe 3 : 36 mésothéliomes de 52 ans en moyenne exposés en moyenne 18 ans - groupe 4 : 101 exposés en moyenne 17 ans avec une pathologie pleurale de 58 ans en moyenne 	<ul style="list-style-type: none"> - SMRP dans le sérum est significativement plus élevé dans le groupe mésothéliome par rapport aux 3 autres groupes (respectivement 0.79 nmol/L <i>versus</i> < 0.41, $p < 0.001$) - Pas de différence entre le groupe 2 et 4 (respectivement 0.41 <i>versus</i> 0.4 nmol/L) - Les exposés ont un SMRP plus élevé que les non exposés (respectivement > 0.4 <i>versus</i> 0.23 nmol/L, $P < 0.001$) - le seuil de 0.55 nmol/L du SMRP a une sensibilité de 72 % et une spécificité de 72 % pour le diagnostic de mésothéliome - Pas de différence du SMRP avec les années d'exposition à l'amiante
Park et al., 2008 (178)	Transversale Australie	Évaluer le SMRP dans une cohorte exposée à l'amiante <ul style="list-style-type: none"> - RP - fonction respiratoire - +/- CT scan 	<ul style="list-style-type: none"> 538 personnes réparties en 8 groupes dont : - 24 asbestoses - 113 épaissements pleuraux diffus - 13 asbestoses et 	<ul style="list-style-type: none"> - SMRP est significativement plus élevé dans le groupe « plaques pleurales » et « autres anomalies liées à l'amiante » que les

		si SMRP \geq 2.5 nM : PET/CT	<p>épaississements pleuraux diffus</p> <ul style="list-style-type: none"> - 142 plaques pleurales (âge moyen 70 ans) - 20 silicoses - 223 exposés à l'amiante sans anomalies (âge moyen 61 ans) - 1 cas d'asbestose + silicose - 2 cas d'épaississements pleuraux diffus + silicose 	<p>exposés sans anomalies (p = 0.0003)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2.8 % ont un SMRP \geq 2.5nM : - dont 1 adénocarcinome pulmonaire dépisté et un autre cancer pulmonaire non dépisté - pas de mésothéliome
Shiomi et al., 2008 (214)	Transversale Japon	Évaluer le « N-ERC/mesothelin » comme biomarqueur du mésothéliome	<ul style="list-style-type: none"> • 39 mésothéliomes (dont 54 % d'épithélioïdes) - âge moyen 65 ans - 74 % d'hommes • 45 cancers du poumon - âge moyen 65 ans - 67 % d'hommes • 201 sujets sans affection maligne : 83 travailleurs simplement exposés à l'amiante, 98 plaques pleurales, 6 asbestoses, 14 pleurésies bénignes - âge moyen 62 ans - 85 % d'hommes • 8 autres affections pleuro-pulmonaires - âge moyen 63 ans - 75 % d'hommes • 102 individus normaux - âge moyen 52 ans - 51 % d'hommes 	<ul style="list-style-type: none"> - « N-ERC/mesothelin » est significativement plus élevé dans le groupe « mésothéliome » que les autres (pas de p donné) : particulièrement le cas des épithélioïdes (p = 0.039) - La sensibilité est à 72 % et la spécificité à 93 % au seuil de 5.6 nM pour différencier un mésothéliome des autres groupes en dehors des volontaires sains
Pass et al., 2008 (181)	Rétrospective États-Unis	Évaluer le SMRP dans plusieurs groupes - RP lu par un lecteur expérimenté	<ul style="list-style-type: none"> • 90 mésothéliomes (dont 64 % d'épithélioïdes) - âge moyen 63 ans - 79 % d'hommes - 81 % exposés à l'amiante • 170 cancers du poumon • 66 exposés à l'amiante - âge moyen 64 ans - 92 % d'hommes - 79 % exposés plus de 5 ans - 65 % ont des plaques pleurales et 29 % ont une fibrose • 409 individus normaux - âge moyen 46 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - SMRP sérique est significativement plus élevé dans le groupe « mésothéliome » (p < 0.001) dès les stades I que dans les 2 autres groupes (p = 0.03). Pas de différence entre les porteurs d'anomalies liées à l'amiante. Pas de différence entre cancer pulmonaire et exposés - SMRP est significativement plus élevé dans le groupe « exposés » que chez les individus normaux respectivement 0.99 et 0.39 (p < 0.01) - SMRP n'est pas lié à la durée de l'exposition - La sensibilité est à 60 % et la spécificité à 89 % au seuil de 1.9 nM pour différencier un mésothéliome d'un exposé

				<p>- La sensibilité est à 58 % et la spécificité à 90 % au seuil de 2 nM pour différencier un mésothéliome stade 1 d'un exposé</p> <p>- Le SMRP est significativement plus élevé dans l'épanchement pleural que dans le sérum</p> <p>- La sensibilité est à 75.6 % et la spécificité à 83.3 % au seuil de 12.6 nM pour différencier un mésothéliome et une pleurésie bénigne</p>
Amati et al., 2008 (16)	Transversale Italie	Évaluer l'association entre le niveau d'exposition cumulée à l'amiante et des biomarqueurs le 8OHdG, IL6, PDGF, HGF, bFGF, VEGFβ, SMRP	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 119 sujets exposés à l'amiante pendant > 20 ans (80 % en construction navale) - âge moyen 63 ans - 80 % d'hommes - 61 % d'ex ou fumeurs - 31 % ont des maladies pleurales ou parenchymateuses liées à l'amiante <ul style="list-style-type: none"> • 54 témoins non exposés avec RP normale - âge moyen 63 ans - 61 % d'hommes - 24 % d'ex ou fumeurs 	<p>- Des niveaux élevés de 8OHdG et IL6 reflètent le mieux un haut niveau de SMRP (R = 0.926, p = 0.0001)</p> <p>- 8OHdG est associée à l'exposition cumulée (R = 0.9, p = 0.0001)</p> <p>- les plus exposés à l'amiante (> 60 ff/cm3) x années ont des marqueurs élevés : 8OHdG, IL6, SMRP, HGF, bFGF, VEGFβ (p < 0.05)</p> <p>Aucun marqueur n'est influencé par le tabac ou les pathologies liées à l'amiante</p>
Amati et al., 2008 (17)	Transversale Italie	Évaluer la pertinence dans 3 groupes : le 8OHdG, SMRP, des facteurs angiogéniques (HGF, bFGF, VEGFβ, PDGF), les MMPs et leurs inhibiteurs	<p>3 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 94 sujets exposés à l'amiante en construction navale - âge moyen 61 ans - 100 % d'hommes - 64 % d'ex ou fumeurs - 24 % ont des maladies pleurales ou parenchymateuses liées à l'amiante <ul style="list-style-type: none"> • 22 mésothéliomes (dont 11 épithélioïdes) <ul style="list-style-type: none"> • 54 témoins non exposés avec RP normale 	<p>- 8OHdG discrimine les exposés à l'amiante des témoins : sensibilité de 90 % et spécificité de 48 % (à 4.4 ng/mL)</p> <p>- la combinaison de 8OHdG et de VEGF augmente la sensibilité et la spécificité (AUC est à 0.925) pour discriminer les exposés à l'amiante des témoins (p = 0.0001)</p> <p>- SMRP discrimine les exposés à l'amiante des patients atteints d'un mésothéliome : sensibilité de 90 % et spécificité de 79 % (à 1 nmol/L)</p> <p>- PDGF, HGF, FGF, VEGF sont significativement augmentés dans les mésothéliomes (p = 0.00005)</p> <p>- Les MMPs et leurs inhibiteurs ne diffèrent pas entre les 3 groupes</p> <p>Aucun marqueur n'est influencé par le sexe, l'âge, le tabac ou les pathologies liées à</p>

<p>Beyer et al., 2007 (38)</p>	<p>Transversale États-Unis</p>	<p>Validation des performances et de l'utilité potentielle du SMRP sérique</p>	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 88 mésothéliomes âge moyen 64 ans 80 % d'hommes • 409 contrôles sains âge moyen 45 ans 60 % d'hommes 	<p>l'amiante</p> <ul style="list-style-type: none"> - 52 % des mésothéliomes ont un SMRP sérique > 1.5 nmol - 95 % des exposés à l'amiante ont un SMRP sérique ≤ 1.5 nmol/L - 83 % des CBP ont un SMRP sérique ≤ 1.5 nmol/L - 99 % des contrôles sains ont un SMRP sérique ≤ 1.5 nmol/L - Pas de différence significative de la concentration entre la population saine et les autres pathologies cancéreuses ou non - La sensibilité est à 56.8 % et la spécificité à 98.8 % au seuil de 1.5 nmol/L pour différencier un mésothéliome de la population normale - La sensibilité est à 56.8 % et la spécificité à 95.1 % au seuil de 1.5 nmol/L pour différencier un mésothéliome de la population exposée à l'amiante
<p>Creaney et al., 2007 (62)</p>	<p>Transversale Australie</p>	<p>Dosage mésothéline dans une large population et déterminer l'intérêt d'y adjoindre le CA125</p>	<p>4 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 117 patients atteints de mésothéliome âge moyen 67 ans 92 % d'hommes • 53 patients avec des affections pleurales ou parenchymateuses en lien avec l'amiante • 30 pleurésies bénignes âge moyen 63 ans 73 % d'hommes • 33 sujets exposés à l'amiante sans pathologie âge moyen 63 ans 88 % d'hommes 	<ul style="list-style-type: none"> - La sensibilité du CA125 est à 27 % et sa spécificité à 95 % au seuil de 10 U/mL pour différencier un mésothéliome de la population saine exposée à l'amiante - La sensibilité de la mésothéline est à 52 % et sa spécificité à 95 % au seuil de 2.2 nmol/L pour différencier un mésothéliome de la population saine exposée à l'amiante - La sensibilité du CA125 au seuil de 10 U/mL combiné à la mésothéline au seuil de 2.2 nmol/L est à 44 % et sa spécificité à 95 % pour différencier un mésothéliome de la population saine exposée à l'amiante - Les niveaux de CA125 et mésothéline sont discordants dans plus

				50 % des cas chez les patients atteints de mésothéliome
Grigoriu et al., 2007 (90)	Transversale France	Comparer la valeur diagnostique et pronostique de la mésothéline et de l'ostéopontine chez des patients suspects de mésothéliome	2 groupes : - 172 patients suspects de mésothéliome, dont 96 mésothéliomes, 33 avec des lésions pleurales bénignes et exposés à l'amiante, 43 patients avec des métastases pleurales de divers adénocarcinomes - 112 sujets sains exposés à l'amiante dans l'industrie textile et friction	- Pas de différence significative de ostéopontine sérique entre les différentes pathologies du groupe 1 - le taux d'ostéopontine sérique est significativement plus haut chez les porteurs de mésothéliome que chez les exposés sains (respectivement 69.9 contre 34.7 ng/mL ; p = 0.001) - Le taux de mésothéline sérique est significativement plus haut chez les porteurs de mésothéliome (1.94 nmol/L; p < 0.001) que chez tous les autres sous groupes - L'aire sous la courbe ROC de la mésothéline sérique est supérieure à celle de ostéopontine sérique (AUC respectivement 0.866 et 0.724) - il existe une corrélation entre l'ostéopontine sérique et plasmatique ($r^2 = 0.732$; p < 0.001) mais pas avec ostéopontine pleurale (r < 0.038) - Il existe une corrélation entre la mésothéline sérique et l'ostéopontine sérique ou plasmatique (p < 0.02) - Pas d'intérêt à associer les 2 marqueurs par rapport à la mésothéline sérique seule - L'ostéopontine sérique et la mésothéline sérique sont des facteurs pronostiques indépendants de survie chez les porteurs de mésothéliome
Cristaudo et al., 2007 (63)	Transversale Italie	Déterminer le niveau de SMRP sérique dans 4 groupes	4 groupes : • 107 patients atteints de mésothéliome âge moyen 69 ans 83 % d'hommes dont 72 % exposés à l'amiante de façon certaine • 215 patients atteints de cancer pulmonaire	- SMRP est significativement plus élevé dans le groupe « mésothéliome » que dans les 3 autres groupes (p < 0.001) - SMRP est significativement plus élevé dans les formes épithélioïdes que dans les formes sarcomatoïdes

			<p>âge moyen 65 ans 84 % d'hommes dont 24 % exposés à l'amiante de façon certaine</p> <ul style="list-style-type: none"> • 130 affections respiratoires bénignes (pleurales ou pulmonaires en lien ou non avec BPCO...) <p>âge moyen 62 ans 88 % d'hommes dont 81 % exposés à l'amiante de façon certaine</p> <ul style="list-style-type: none"> • 262 contrôles <p>âge moyen 54 ans 79 % d'hommes dont 77.5 % exposés à l'amiante de façon certaine</p>	<p>(p=0.01)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La sensibilité est à 68.2 % et la spécificité à 80.5 % au seuil de 1.00 nmol/L pour différencier un mésothéliome de la population contrôle - Un SMRP élevé (sup. à 1 nmol/L) est un facteur de mauvais pronostic indépendant ($p \geq 0.001$) - SMRP est significativement plus élevé dans le groupe « CBP » que les 2 autres groupes ($p < 0.001$)
Scherpereel et al., 2006 (208)	<p>Transversale dans une étude prospective multicentrique</p> <p>France</p>	<p>Évaluer le SMRP dans le sérum et le liquide pleural dans 3 groupes</p>	<p>137 patients dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 74 mésothéliomes (dont 74 % d'épithélioïdes) - âge moyen 64 ans - 72 % d'hommes - 76 % exposés à l'amiante • 35 métastases pleurales - âge moyen 65 ans - 46 % d'hommes - 26 % exposés à l'amiante • 28 exposés à l'amiante avec lésions pleurales bénignes - âge moyen 61 ans - 86 % d'hommes - 79 % exposés plus de 5 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - SMRP est significativement plus élevé dans le groupe « mésothéliome » que dans les 2 autres - SMRP est significativement plus élevé dans le liquide pleural que dans le sérum - La sensibilité est à 80 % et la spécificité à 83 % au seuil de 0.93 nmol/L pour différencier un mésothéliome d'un exposé avec des lésions pleurales bénignes
Onda et al., 2006 (166)	<p>Transversale</p> <p>États-Unis</p>	<p>Détecter le MPF (anticorps monoclonal contre <i>megakaryocyte potentiation factor</i>) dans le sang des patients atteints de mésothéliome</p>	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 56 mésothéliomes épithélioïdes : âge moyen 57 ans 75 % d'hommes • 70 contrôles : âge moyen 39 ans 51 % d'hommes 	<ul style="list-style-type: none"> - MPF sérique est détecté chez 91 % des mésothéliomes épithélioïdes et chez aucun contrôle (seuil de 0.034) - MPF sérique des mésothéliomes épithélioïdes est en moyenne de 0.76 contre 0.019 chez les contrôles ($P > 0.0001$)
Pass et al., 2005 (180)	<p>Transversale</p> <p>États-Unis</p>	<p>Évaluer et quantifier l'apport de la quantification de l'ostéopontine sérique dans 3 populations</p> <p>- RP lue par un lecteur expérimenté</p>	<p>3 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 76 avec un mésothéliome pleural âge moyen 65 ans 76 % d'hommes - 69 exposés à l'amiante et/ou une affection 	<ul style="list-style-type: none"> - Ostéopontine est visible dans le tissu tumoral dans 95 % des cas quel que soit leur type histologique - Pas de différence significative de l'ostéopontine sérique entre les sujets non exposés et les sujets

			<p>bénigne liée à l'amiante à la RP (pour 91 % d'entre eux) âge moyen 65 ans 88 % d'hommes</p> <p>- 45 ex ou fumeurs sans exposition à l'amiante avec RP normale</p>	<p>exposés respectivement 30 et 20 ng/L (p = 0.06) - L'ostéopontine sérique est significativement plus élevée si fibrose respectivement 43 et 23 ng/L (p = 0.004) si exposé plus de 10 ans à l'amiante respectivement 34 et 16 ng/L (p = 0.02)</p> <p>- l'ostéopontine sérique est significativement plus élevée chez les mésothéliomes pleuraux que chez les exposés respectivement 133 et 30 ng/L (p < 0.001) - pas de différence significative de l'ostéopontine sérique selon les stades de mésothéliome (p > 0.15)</p> <p>- La sensibilité est à 100 % et la spécificité à 77.8 % au seuil de 11.4 ng/L d'ostéopontine sérique pour différencier un mésothéliome d'un sujet exposé avec des lésions pleurales bénignes</p> <p>- La sensibilité est à 84.6 % et la spécificité à 88.4 % au seuil de 62.4 ng/L d'ostéopontine sérique pour différencier un mésothéliome stade 1 d'un sujet exposé</p>
Robinson et al., 2003 (202)	<p>Transversale et longitudinale</p> <p>Australie</p>	<p>Évaluer la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive du dosage sérique (test ELISA) de protéines dérivées de la mésothéline (SMR) dans le dépistage du mésothéliome chez des individus à risque</p>	<p>5 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 44 sujets présentant un mésothéliome (89 % d'hommes) • 38 sujets présentant une pathologie pleurale non mésothéliomateuse; dont 16 plaques • 30 sujets présentant un CBP I ou II sans atteinte pleurale • 92 maladies inflammatoires pulmonaires sans atteinte pleurale dont 22 asbestoses • 1 groupe témoin : <ul style="list-style-type: none"> - 40 témoins exposés à l'amiante - 28 non exposés à l'amiante 	<p>La sensibilité est à 84 %, (23 positifs sur 25 mésothéliomes épithélioïdes, 1 sur 4 sarcomatoïdes) et diminue avec la taille de la tumeur (à 71 % pour les tumeurs < 1cm)</p> <p>La spécificité varie en fonction de la population témoin :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 % pour les pathologies pleurales non mésothéliomateuses - 83 % chez les exposés à l'amiante - 95 % pour les autres tumeurs pulmonaires <p>Suivi à 8 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur 7 sujets positifs : 3 ont développé un mésothéliome et 1 CBP - aucun des 33 sujets exposés à l'amiante avec un SMR négatif n'a

<p>Oksa et al., 1998 (164)</p>	<p>Suivi de groupe entre 1979 et 1987 Finlande</p>	<p>Suivi radiographique de l'asbestose et déterminer des marqueurs prédictifs de progression</p> <p>- RP de face lues par 3 lecteurs - analyse sanguine (fibronectine, enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), vitesse de sédimentation (ERS), complément C3 et C4, β-N-acetylglucosaminidase, β-glucuronidase, lysozyme, adenosine deaminase, α-1 antitrypsine, ferritine, β2 microglobuline, antigène carcino-embryonnaire</p>	<p>- 85 porteurs d'asbestose - âge moyen 52 ans - 92 % d'hommes - 81 % ex ou fumeurs - durée moyenne de l'exposition : 21 ans - délai moyen entre le début de l'exposition et le diagnostic : 22 ans (7-46)</p>	<p>développé de mésothéliome</p> <p>- 38 % ont une progression de la profusion de leur asbestose - La sévérité de la fibrose radiographique initiale est prédictive de sa progression - Seuls ceux qui progressent au niveau de leur fibrose ont une progression de leur épaissement diffus</p> <p>- Facteurs associés à la progression de l'asbestose sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fibronectine : OR = 1.01 (IC-95 entre 1.00 et 1.01) - enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) : OR=1.10 (IC-95 entre 1.00 et 1.20) - vitesse de sédimentation (ERS) : OR = 1.05 (IC-95 entre 1.00 et 1.10) - les floqueurs progressent plus que les calorifugeurs et les travailleurs de production d'amiante : OR = 5.0 (IC-95 entre 1.2 et 20) <p>- Le modèle intégrant fibronectine et ESR comme facteurs prédictifs d'évolutivité de la fibrose a une sensibilité de 96 % et une spécificité de 73 %</p>
---------------------------------------	---	---	---	--

Conclusions

- SMRP permet de différencier les exposés sans pathologie et les malades atteints de mésothéliome. Le seuil n'est pas établi
- SMRP aurait un intérêt comme marqueur prédictif de la réponse thérapeutique
- Ostéopontine a une très bonne sensibilité mais une faible spécificité
- Pas d'intérêt à associer les marqueurs entre eux

Références bibliographiques

1. L'amiante : du miracle géologique au désastre sanitaire. *Prescrire* 2009;29(310):626-9.
2. Des dispositifs spécifiques en faveur des victimes de l'amiante. *Prescrire* 2009;29(309):542-3.
3. La surveillance médicale des personnes exposées à l'amiante. Gare à un excès de dépistage de lésions bénignes. *Prescrire* 2009;29(309):513-8.
4. Recherche des personnes exposées à l'amiante : des résultats encore limités. *Prescrire* 2009;29(309):541-2.
5. L'amiante, un cancérigène lent mais puissant. *Prescrire* 2009;29(310):595-6.
6. Evaluation des risques en santé environnementale : principes et limites. *Prescrire* 2009;29(310):612-7.
7. Abejie BA, Chung EH, Nesto RW, Kales SN. Grand rounds: asbestos-related pericarditis in a boiler operator. *Environ Health Perspect* 2008;116(1):86-9.
8. Académie nationale de médecine, Centre international de recherche sur le cancer, Académie nationale des sciences, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Institut national du cancer, Institut de veille sanitaire. Les causes du cancer en France. Rapport, version abrégée. Paris: Académie nationale de médecine; 2007.
9. Acheson ED, Gardner MJ, Pippard EC, Grime LP. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos: a 40-year follow-up. *Br J Ind Med* 1982;39(4):344-8.
10. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante. Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante. Maisons-Alfort: AFSSET; 2009.
11. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les fibres d'amiante. Maisons-Alfort: AFSSET; 2009.
12. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(1):163-9.
13. Akkurt I, Onal B, Demir AU, Tüzün D, Sabir H, Ulusoy L, *et al.* Respiratory health in Turkish asbestos cement workers: the role of environmental exposure. *Am J Ind Med* 2006;49(8):609-16.
14. Alfonso HS, Fritschi L, De Klerk NH, Olsen N, Sleith J, Musk AW. Effects of asbestos and smoking on the levels and rates of change of lung function in a crocidolite exposed cohort in Western Australia. *Thorax* 2004;59(12):1052-6.
15. Algranti E, Mendonça EMC, DeCapitani EM, Freitas JBP, Silva HC, Bussacos MA. Non-malignant asbestos-related diseases in Brazilian asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 2001;40(3):240-54.
16. Amati M, Tomasetti M, Mariotti L, Tarquini LM, Valentino M, Santarelli L. Assessment of biomarkers in asbestos-exposed workers as indicators of cancer risk. *Mutat Res* 2008;655(1-2):52-8.
17. Amati M, Tomasetti M, Scartozzi M, Mariotti L, Alleva R, Pignotti E, *et al.* Profiling tumor-associated markers for early detection of malignant mesothelioma: an epidemiologic study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(1):163-70.
18. Ameille J, Matrat M, Paris C, Joly N, Raffaelli C, Brochard P, *et al.* Asbestos-related pleural diseases: dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques. *Am J Ind Med* 2004;45(3):289-96.
19. Ameille J, Descatha A. Les pathologies pleurales bénignes de l'amiante: pourquoi et comment les dépister. *Rev Pneumol Clin* 2006;62(2):89-92.
20. Ameille J, Mattei N, Laurent F, Letourneux M, Paris C, Clément A, *et al.* Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(12):1352-7.
21. Ameille J, Brochard P, Letourneux M, Paris

C, Pairon JC. Risque de cancer lié à l'amiante en présence d'asbestose ou de plaques pleurales. *Rev Mal Respir* 2009;26(4):413-21.

22. American College of Chest Physicians, Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):29S-55S.

23. American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of lung cancer. ACCP guidelines. *Chest* 2007;132(Suppl 3):1S-422S.

24. American College of Chest Physicians, Banks DE, Runhua S, McLarty J, Cowl CT, Smith D, *et al.* American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. *Chest* 2009;135(6):1619-27.

25. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):691-715.

26. Audignon S, Baron J, Bonnaud S, Briand A, Brochard P, Carton M, *et al.* Comparaison de trois dispositifs de suivi post-professionnel amiante. Note à l'attention de la HAS concernant le suivi post-professionnel Amiante. Saint-Maurice: INVS; 2009.

27. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297(9):953-61.

28. Bandoh S, Fujita J, Fukunaga Y, Ohtsuka S, Susaki K, Yang Y, *et al.* Nodular thickening of interlobar fissures: an early manifestation of malignant mesothelioma: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(2):82-5.

29. Barbieri PG, Somigliana A, Lombardi S, Girelli R, Benvenuti A. Carico polmonare di fibre di asbesto e indici di esposizione cumulativa in laboratori del cemento-amiante. *Med Lav* 2008;99(6):21-8.

30. Bayeux MC, Letourneux M, Brochard P, Raffaelli C, Pairon JC, Iwatsubo Y, *et al.* Atelectasie par enroulement et amiante. A propos de 26 patients. *Rev Mal Respir* 1998;15(3):281-6.

31. Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Mompont D, Ameille J, Letourneux M, Laurent F. Atlas iconographique tomodensitométrique des

pathologies bénignes de l'amiante. *Rev Mal Respir* 2007;24(6):759-81.

32. Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Mompont D, Ameille J, Letourneux M, Frija J, *et al.* Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante. *J Radiol* 2007;88(6):845-62.

33. Beigelman-Aubry C, Brun AL, Laurent F. Pièges et difficultés de l'intervention de la plèvre. *J Radiol* 2009;90(10):1319.

34. Bekkelund SI, Aasebo U, Pierre-Jerome C, Holmboe J. Magnetic resonance imaging of the thorax in the evaluation of asbestosis. *Eur Respir J* 1998;11(1):194-7.

35. Benichou J. Epidemiologie des lesions pre-cancereuses: de la detection endoscopique au depistage. *Rev Mal Respir* 1999;16(Suppl 3):S46-S47.

36. Berman DW, Crump KS. A meta-analysis of asbestos-related cancer risk that addresses fiber size and mineral type. *Crit Rev Toxicol* 2008;38(Suppl 1):49-73.

37. Berman DW, Crump KS. Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and mesothelioma. *Crit Rev Toxicol* 2008;38 Suppl 1:1-47.

38. Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, Tran L, Hellstrom I, Hellstrom KE, *et al.* MESOMARK: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem* 2007;53(4):666-72.

39. Black C, Bagust A, Boland A, Walker S, McLeod C, De VR, *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: systematic reviews. *Health Technol Assess* 2006;10(3):iii-x, 1.

40. Boffetta P, McLaughlin JK, La VC, Autier P, Boyle P. Environment in cancer causation and etiological fraction: limitations and ambiguities. *Carcinogenesis* 2007;28(5):913-5.

41. Bohnker BK, Betts LS, Sack DM, Craft N. Navy Asbestos Medical Surveillance Program (1991-1999): linear regression analysis for the effect of asbestos exposure on pulmonary function testing. *Mil Med* 2004;169(8):620-6.

42. Bolton C, Richards A, Ebdon P. Asbestos-related disease. *Hosp Med* 2002;63(3):148-51.

43. Boraschi P, Neri S, Braccini G, Gigoni R, Leoncini B, Perri G. Magnetic resonance appearance of asbestos-related benign and malignant pleural diseases. *Scand J Work Environ Health* 1999;25(1):18-23.
44. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004;231(2):440-5.
45. Brochard C, Paris C, Letourneux M, Schorlé E, Ameille J, Chamming's S, *et al.* Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante : quelle stratégie de surveillance médicale en France ? *BEH* 2007;(41-42):358-60.
46. Brochart C, Blanpain S, Demuynck F, Moullart V, Morvan J. TDM et TEP-TDM en pathologie pleurale. *J Radiol* 2009;90(10):1622.
47. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Direction des risques professionnels. Statistiques trimestrielles des maladies professionnelles. Paris: CNAMTS; 2006.
48. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Rapport de gestion, Branche Accidents du travail et maladies professionnelles 2008. Paris: CNAMTS; 2009.
49. Callol L, Roig F, Cuevas A, de Granda JI, Villegas F, Jareno J, *et al.* Low-dose CT: a useful and accessible tool for the early diagnosis of lung cancer in selected populations. *Lung Cancer* 2007;56(2):217-21.
50. Carretta A, Landoni C, Melloni G, Ceresoli GL, Compierchio A, Fazio F, *et al.* 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases - a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(4):377-83.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Asbestosis-related years of potential life lost before age 65 years--United States, 1968-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(49):1321-5.
52. Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examens de santé, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Carton M, Nachtigal M. Spirale, suivi post professionnel des travailleurs exposés. Rapport intermédiaire 20 février 2007. Saint-Etienne: CETAF; 2007.
53. Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examens de santé, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Carton M, Nachtigal M. Spirale surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés. Rapport détaillé de la phase pilote. Saint-Etienne: CETAF; 2008.
54. Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examens de santé, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Carton M, Bonnaud S. Spirale surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés. Rapport intermédiaire de la phase pilote (2ème vague). Paris: CETAF; 2009.
55. Chailleux E. Suivi des pathologies bénignes de la plèvre. *Rev Mal Respir* 1999;16(Suppl 3):S167-S168.
56. Chien JW, Au DH, Barnett MJ, Goodman GE. Spirometry, rapid FEV1 decline, and lung cancer among asbestos exposed heavy smokers. *J Chron Obstruct Pulmonary Dis* 2007;4(4):339-46.
57. Clin B, Morlais F, Guittet L, Gislard A, Marquignon MF, Paris C, *et al.* Performance of chest radiograph and CT scan for lung cancer screening in asbestos-exposed workers. *Occup Environ Med* 2009;66(8):529-34.
58. Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P, Rubens MB, Lee YC, Desai SR, *et al.* Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology* 2003;229(3):731-6.
59. Copley SJ. Asbestosis. In: Genevois PA, De Vuyst P, ed. *Imaging of occupational et environmental disorders of the chest*. Berlin: Heidelberg; 2006. p. 207-21.
60. Copley SJ, Lee YCG, Hansell DM, Sivakumaran P, Rubens MB, Newman Taylor AJ, *et al.* Asbestos-induced and smoking-related disease: apportioning pulmonary function deficit by using thin-section CT. *Radiology* 2007;242(1):258-66.
61. Creaney J, Robinson BW. Detection of malignant mesothelioma in asbestos-exposed individuals: the potential role of soluble mesothelin-related protein. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19(6):1025-40.
62. Creaney J, van Bruggen I, Hof M, Segal A, Musk AW, De Klerk N, *et al.* Combined CA125 and mesothelin levels for the diagnosis of

malignant mesothelioma. *Chest* 2007;132(4):1239-46.

63. Cristaudo A, Foddis R, Vivaldi A, Guglielmi G, Dipalma N, Filiberti R, *et al.* Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5076-81.

64. Cullen MR, Barnett MJ, Balmes JR, Cartmel B, Redlich CA, Brodtkin CA, *et al.* Predictors of lung cancer among asbestos-exposed men in the β -carotene and retinol efficacy trial. *Am J Epidemiol* 2005;161(3):260-70.

65. Currie GP, Watt S, Maskell NA. An overview of how asbestos exposure affects the lung. *BMJ* 2009;339:506-10.

66. Das M, Mühlenbruch G, Mahnken AH, Hering KG, Sirbu H, Zschesche W, *et al.* Asbestos Surveillance Program Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT. *Eur Radiol* 2007;17(5):1193-9.

67. De Klerk NH, Cookson WO, Musk AW, Armstrong BK, Glancy JJ. Natural history of pleural thickening after exposure to crocidolite. *Br J Ind Med* 1989;46(7):461-7.

68. De Raeve H, Verschakelen JA, Gevenois PA, Mahieu P, Moens G, Nemery B. Observer variation in computed tomography of pleural lesions in subjects exposed to indoor asbestos. *Eur Respir J* 2001;17(5):916-21.

69. Dell DM, Bohnker BK, Muller JG, Philippi AF, Litow FK, Rudolph WG, *et al.* Navy Asbestos Medical Surveillance Program 1990-1999: demographic features and trends in abnormal radiographic findings. *Mil Med* 2006;171(8):717-22.

70. Dement JM, Kuempel ED, Zumwalde RD, Smith RJ, Stayner LT, Loomis D. Development of a fibre size-specific job-exposure matrix for airborne asbestos fibres. *Occup Environ Med* 2008;65(9):605-12.

71. Direction des relations du travail du Ministère de l'Emploi, Direction des risques professionnels de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Suivi post-professionnel amiante, étude expérimentale. Rapport final au ministère du travail. Paris: Ministère du travail; 2007.

72. dos Santos Antao VC, Pinheiro GA, Wassell JT. Asbestosis mortality in the USA: facts and predictions. *Occup Environ Med* 2009;66(5):335-8.

73. Dumortier P. Analyses minéralogiques et cancers thoraciques: intérêt et limites. *Rev Mal Respir* 2008;25(2):252-3.

74. Erdinc M, Erdinc E, Cok G, Polatli M. Respiratory impairment due to asbestos exposure in brake-lining workers. *Environ Res* 2003;91(3):151-6.

75. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiology* 1999;10(4):405-11.

76. Eurogip. Les maladies professionnelles liées à l'amiante en Europe. Une enquête dans 13 pays. Paris: Eurogip; 2006.

77. European Respiratory Society, De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairon JC, Monso E, *et al.* Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. *Eur Respir J* 1998;11(6):1416-26.

78. Fasola G, Belvedere O, Aita M, Zanin T, Follador A, Cassetti P, *et al.* Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial--an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist* 2007;12(10):1215-24.

79. Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante. Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante : 8ème rapport d'activité au Parlement et au Gouvernement, année 2008. Paris: FIVA; 2009.

80. Gamsu G, Salmon CJ, Warnock ML, Blanc PD. CT quantification of interstitial fibrosis in patients with asbestosis: a comparison of two methods. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(1):63-8.

81. Gaubert JY, Cohen F, Rodriguez-Boccaro F, Jacquier A, Varoquaux A, Louis G, *et al.* Le mésothéliome : place de l'imagerie. *J Radiol* 2009;90(10):1320.

82. Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, Winant C, Sergent G, DeVuyst P. Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos

exposure. *Eur Respir J* 1998;11(5):1021-7.

83. Gibbs A, Attanoos RL, Churg A, Weill H. The "Helsinki criteria" for attribution of lung cancer to asbestos exposure: how robust are the criteria? *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(2):181-3.

84. Gilg Soit Ilg A, Chamming's S, Rolland P, Ducamp S, Brochard P, Galateau-Salle F, *et al.* Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) : principaux résultats, France, 1998-2004. *BEH* 2007;(41-42):350-4.

85. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit I, Savès M, de Quillacq A, *et al.* The French national mesothelioma surveillance program. *Occup Environ Med* 2006;63(6):390-5.

86. Goldberg M, Boffetta P, Gilg Soit Ilg A, Chamming S, Rolland P, Ducamp S, *et al.* Surveillance épidémiologique des effets de l'exposition à l'amiante : actualités françaises. Numéro thématique. *BEH* 2007;(41-42).

87. Goodman M, Morgan RW, Ray R, Malloy CD, Zhao K. Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1999;10(5):453-65.

88. Goodman M, Teta MJ, Hessel PA, Garabrant DH, Craven VA, Scrafford CG, *et al.* Mesothelioma and lung cancer among motor vehicle mechanics: a meta-analysis. *Ann Occup Hyg* 2004;48(4):309-26.

89. Greenberg M. The "Helsinki Criteria" for attribution of lung cancer to asbestos exposure: how robust are the criteria? *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(11):1630.

90. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebailly P, *et al.* Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 2007;13(10):2928-35.

91. Grigoriu BD, Gregoire M, Chahine B, Scherpereel A. Nouveaux marqueurs diagnostiques du mésothéliome pleural malin. *Bull Cancer* 2008;95(2):177-84.

92. Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G, Scheele P, Jakobsson R, Plato N. Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol*

2002;155(11):1016-22.

93. Gustavsson P, Albin M. Low-dose occupational exposure to asbestos and lung cancer risk. *Med Lav* 2006;97(2):357.

94. Haute Autorité de Santé. Exposition environnementale à l'amiante : état des données et conduite à tenir. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

95. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Cancer du poumon et mésothéliome pleural malin. Guide Affection de longue durée : ALD-30 Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

96. Heller DS, Gordon RE, Westhoff C, Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am J Ind Med* 1996;29(5):435-9.

97. Henderson DW. Commentary regarding the article by Fischer *et al.*: Fibre years, pulmonary asbestos burden and asbestosis. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206(3):249-50.

98. Henderson DW, Jones ML, De KN, Leigh J, Musk AW, Shilkin KB, *et al.* The diagnosis and attribution of asbestos-related diseases in an Australian context: report of the Adelaide Workshop on Asbestos-Related Diseases. October 6-7, 2000. *Int J Occup Environ Health* 2004;10(1):40-6.

99. Hiraki A, Aoe K, Ueoka H. Asbestos exposure and serum osteopontin. *N Engl J Med* 2006;354(3):304-5.

100. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44(8):565-601.

101. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M, U.S.Preventive Services Task Force. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140(9):740-53.

102. Huuskonen O, Kivisaari L, Zitting A, Taskinen K, Tossavainen A, Vehmas T. High-resolution computed tomography classification of lung fibrosis for patients with asbestos-related disease. *Scand J Work Environ Health* 2001;27(2):106-12.

103. Imbernon E, Marchand JL, Garras L, Goldberg M. Evaluation quantitative du risque de cancer du poumon et de mesothéliome pleural chez les mécaniciens de véhicules automobiles. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005;53(5):491-500.
104. Imbernon E, Golberg M, Autier P, Boffetta P, Boniol M, Boyle P, *et al.* Les causes du cancer en France en 2000. *Info Resp* 2007;(82):17-20.
105. Inspection générale des affaires sociales, Lejeune D. La traçabilité des expositions professionnelles. Rapport rendu à monsieur Franck Gambelli, président de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles, en appui à cette commission, à la demande de monsieur Xavier Bertrand, Ministre du travail, des relations sociales, de la famille et de la solidarité. Paris: IGAS; 2008.
106. Institut de veille sanitaire. Enquête pilote ESPACES. Identification et suivi médical post-professionnel des salariés retraités ayant été exposés à l'amiante. Place et rôle des Centres d'Examens de Santé des CPAM. Saint-Maurice: INVS; 2001.
107. Institut de veille sanitaire, Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Saint-Maurice: INVS; 2002.
108. Institut de veille sanitaire. Le programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). Présentation générale et bilan des premières années de fonctionnement (1998-2004). Saint-Maurice: INVS; 2006.
109. Institut de veille sanitaire, Régime social des indépendants, Rolland P, Homère J. Programme de surveillance post-professionnelle des artisans ayant été exposés à l'amiante (Espri). Rapport intermédiaire de la phase pilote. Période septembre 2005 - février 2007. Saint-Maurice: INVS; 2007.
110. Institut de veille sanitaire. Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). Principaux résultats 1998-2006. Saint-Maurice: INVS; 2009.
111. Institute of Medicine. Asbestos : selected cancers. Washington: National Academic Press; 2006.
112. International Agency for Research on Cancer. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. Lyon: IARC; 2007.
113. Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, *et al.* Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998;148(2):133-42.
114. Jarad NA, Underwood SR, Rudd RM, CAT INIST. Asbestos-related pericardial thickening detected by magnetic resonance imaging. *Respir Med* 1993;87(4):309-12.
115. Johnson A, Farrow P, Jenkins R. Effectiveness of smoking cessation advice for asbestos workers. *Occup Med (Lond)* 2006;56(1):59-60.
116. Karjalainen A, Karhunen PJ, Lalu K, Penttila A, Vanhala E, Kyyronen P, *et al.* Pleural plaques and exposure to mineral fibres in a male urban necropsy population. *Occup Environ Med* 1994;51(7):456-60.
117. Kilburn KH. Prevalence and features of advanced asbestosis (ILO profusion scores above 2/2). International Labour Office. *Arch Environ Health* 2000;55(2):104-8.
118. Kim KI, Kim CW, Lee MK, Lee KS, Park CK, Choi SJ, *et al.* Imaging of occupational lung disease. *Radiographics* 2001;21(6):1371-91.
119. Kishimoto T, Morinaga K, Kira S. The prevalence of pleural plaques and/or pulmonary changes among construction workers in Okayama, Japan. *Am J Ind Med* 2000;37(3):291-5.
120. Koskinen K, Pukkala E, Martikainen R, Reijula K, Karjalainen A. Different measures of asbestos exposure in estimating risk of lung cancer and mesothelioma among construction workers. *J Occup Environ Med* 2002;44(12):1190-6.
121. Kramer H, Pieterman RM, Slebos DJ, Timens W, Vaalburg W, Koeter GH, *et al.* PET for the evaluation of pleural thickening observed on CT. *J Nucl Med* 2004;45(6):995-8.
122. Kraus T, Borsch-Galetke E, Elliehausen HJ, Frank K, Hering KG, Hieckel HG, *et al.* Beispiele asbestfaserstaubbedingter Veränderungen im HRCT - Anhaltspunkte für die Kausalzuordnung bei Vorsorgeuntersuchungen und bei der gutachterlichen Beurteilung. *Pneumologie*

2009.

123. Kraus T, Borsch-Galetke E, Elliehausen HJ, Frank K, Hering KG, Hieckel HG, *et al.* Anzeigekriterien asbestfaserstaubbedingter Erkrankungen gemäss BK-Nr. 4103 BKV. *Pneumologie* 2009;63(12):726-32.

124. Kusaka Y, Hering KG, Parker JE. International classification of HRCT for occupational and environmental respiratory diseases. Tokyo: Spingler; 2005.

125. L'Huillier JP, Choudat D. Réparation des maladies respiratoires professionnelles en France. *Rev Mal Respir* 2009;26(2):167-82.

126. Laurent F, Tunon de LM. Exposition à l'amiante. La place de l'imagerie thoracique dans le dépistage et le suivi. *Rev Mal Respir* 1999;16(6bis):1193-202.

127. Le Stang N, Belot A, Gilg Soit I, Rolland P, Astoul P, Bara S, *et al.* Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer* 2009;126(1):232-8.

128. Lebedova J, Dlouha B, Rychla L, Neuwirth J, Brabec M, Pelclova D, *et al.* Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial parenchymal fibrosis. *Scand J Work Environ Health* 2003;29(5):388-95.

129. Lee YC, Runnion CK, Pang SC, de Klerk NH, Musk AW. Increased body mass index is related to apparent circumscribed pleural thickening on plain chest radiographs. *Am J Ind Med* 2001;39(1):112-6.

130. Lefrand G. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement par la commission des Affaires sociales sur la prise en charge des victimes de l'amiante. Paris: Assemblée Nationale; 2009.

131. Letourneux M, Paris C, Pommier De SP, Clin B, Marquignon MF, Galateau-Salle F. Affections pleuropulmonaires benignes liees a l'amiante. *Rev Mal Respir* 2007;24(10):1299-313.

132. Letourneux M, Clin-Godard B, Marquignon MF, Fournier L, Laurent F. L'abestose en 2009. *J Radiol* 2009;90(10):1320.

133. Levin SM, Kann PE, Lax MB. Medical

examination for asbestos-related disease. *Am J Ind Med* 2000;37(1):6-22.

134. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, *et al.* Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology* 2007;242(2):555-62.

135. Loomis D, Dement J, Richardson D, Wolf S. Asbestos fiber dimensions and lung cancer mortality among workers exposed to chrysotile. *Occup Environ Med* 2009.

136. Luo L, Shi HZ, Liang QL, Jiang J, Qin SM, Deng JM. Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma: A meta-analysis. *Respir Med* 2010;104(1):149-56.

137. Macdonald B. Managing the asbestos risk. *Health Estate* 2004;58(2):29-31.

138. Maeda M, Hino O. Blood tests for asbestos-related mesothelioma. *Oncology* 2006;71(1-2):26-31.

139. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, *et al.* Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008;65(3):164-70.

140. Marchevsky AM, Wick MR. Current controversies regarding the role of asbestos exposure in the causation of malignant mesothelioma: the need for an evidence-based approach to develop medicolegal guidelines. *Ann Diagn Pathol* 2003;7(5):321-32.

141. Marek W, Kotschy-Lang N, Muti A, Köhler CH, Nielsen L, Topalidis TH, *et al.* Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. *Eur Respir J* 2001;18(6):942-50.

142. Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E, Bizzotto R, Zannol F, Gioffre F, *et al.* Feasibility of a screening programme for lung cancer in former asbestos workers. *Occup Med (Lond)* 2008;58(3):175-80.

143. Maurel M, Stoufflet A, Thorel L, Berna V, Gislard A, Letourneux M, *et al.* Factors associated with cancer distress in the

Asbestos Post-Exposure Survey (APEXS). *Am J Ind Med* 2009;52(4):288-96.

144. Meguellati-Hakkas D, Cyr D, Stücker I, Févotte J, Pilorget C, Luce D, *et al.* Lung cancer mortality and occupational exposure to asbestos among telephone linemen: a historical cohort study in France. *J Occup Environ Med* 2006;48(11):1166-72.

145. Meirelles GS, Kavakama JI, Jasinowodolinski D, Nery LE, Terra-Filho M, Rodrigues RT, *et al.* Pleural plaques in asbestos-exposed workers: reproducibility of a new high-resolution CT visual semiquantitative measurement method. *J Thorac Imaging* 2006;21(1):8-13.

146. Melloni B, Monteil J, Vincent F, Bertin F, Gaillard S, Ducloux T, *et al.* Assessment of 18F-fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera in asbestos lung diseases. *Eur Respir J* 2004;24(5):814-21.

147. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, McGregor M, Chung TB, Patsios D, *et al.* Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: The Toronto experience. *Lung Cancer* 2009;67(2):177-83.

148. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, *et al.* Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002;41(1):1-9.

149. Michel JL, Catilina P, Laubignat JF, Gabrillargues D. Existe-t-il des critères permettant de sélectionner les sujets exposés à l'amiante qui relèvent d'une TDM thoracique de dépistage? *J Radiol* 1999;80(2):141-5.

150. Michel JL, Reynier C, Avy G, Bard JJ, Gabrillargues D, Catilina P. Exploration tomodensitométrique des sujets exposés à l'amiante: validation des coupes millimétriques haute résolution à faible dose. *J Radiol* 2001;82(8):922-3.

151. Michoud M, Jankowski A, Laurent F, Ferretti G. Plaques pleurales ... Ou pas : telle est la question ? *J Radiol* 2009;90(10):1614.

152. Miller A. Pleural plaques and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):305-6.

153. Minniti S, Valentini M, Pozzi Mucelli R. Low-dose helical chest CT in asbestos-exposed workers in the Veneto Region:

preliminary results. *Radiol Med* 2005;110(4):317-24.

154. Mukherjee S, De KN, Palmer LJ, Olsen NJ, Pang SC, William MA. Chest pain in asbestos-exposed individuals with benign pleural and parenchymal disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1807-11.

155. Muller JG, Bohnker BK, Philippi AF, Litow FK, Rudolph G, Hernandez JE. Trends in pleural radiographic findings in the Navy Asbestos Medical Surveillance Program (1990-1999). *Mil Med* 2005;170(5):375-80.

156. Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005;352(26):2714-20.

157. Mulshine JL, Jablons DM. Volume CT for diagnosis of nodules found in lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2009;361(23):2281-2.

158. Muravov OI, Kaye WE, Lewin M, Berkowitz Z, Lybarger JA, Campolucci SS, *et al.* The usefulness of computed tomography in detecting asbestos-related pleural abnormalities in people who had indeterminate chest radiographs: the Libby, MT, experience. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208(1-2):87-99.

159. Murlidhar V, Kanhere V. Asbestosis in an asbestos composite mill at Mumbai: a prevalence study. *Environ Health* 2005;4:24.

160. Nesti M, Marinaccio A, Gennaro V, Gorini G, Mirabelli D, Mensi C, *et al.* Epidemiologic surveillance for primary prevention of malignant mesothelioma: the Italian experience. *Med Lav* 2005;96(4):338-46.

161. O'Regan AW, Serlin D, Berman JS. Asbestos exposure and serum osteopontin. *N Engl J Med* 2006;354(3):304-5.

162. Ochsmann E, Carl T, Brand P, Raithel HJ, Kraus T. Inter-reader variability in chest radiography and HRCT for the early detection of asbestos-related lung and pleural abnormalities in a cohort of 636 asbestos-exposed subjects. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83(1):39-46.

163. Ohar J, Sterling DA, Bleecker E, Donohue J. Changing patterns in asbestos-induced lung disease. *Chest* 2004;125(2):744-53.

164. Oksa P, Huuskonen MS, Järvisalo J, Klockars M, Zitting A, Suoranta H, *et al.* Follow-up of asbestosis patients and predictors

for radiographic progression. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71(7):465-71.

165. Oksa P, Klockars M, Karjalainen A, Huuskonen MS, Vattulainen K, Pukkala E, *et al.* Progression of asbestosis predicts lung cancer. *Chest* 1998;113(6):1517-21.

166. Onda M, Nagata S, Ho M, Bera TK, Hassan R, Alexander RH, *et al.* Megakaryocyte potentiation factor cleaved from mesothelin precursor is a useful tumor marker in the serum of patients with mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2006;12(14 Pt 1):4225-31.

167. ORS PACA. Freins à la déclaration de maladies professionnelles : une étude auprès des médecins de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. *Regard Santé* 2009;(19).

168. Pairon JC, Martinon L, Brochard P. Analyse mineralogique et exploration des pathologies asbestosiques. *Rev Mal Respir* 1998;15(2):141-9.

169. Pairon JC, Dumortier P. Place des analyses biométriologiques dans l'évaluation rétrospective des expositions à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999;16(6bis):1219-35.

170. Pairon JC, Housset B. Marqueurs biologiques et exposition à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999;16(6bis):1236-43.

171. Pairon JC, Paris C, Badachi Y, Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Jankowski A, *et al.* Que nous apprennent les enquêtes récentes ? *J Radiol* 2009;90(10):1319.

172. Paris C, Letourneux M, Catilina P, Frimat P, Sobaszek A, Boutin C. Programmes de prévention chez les personnes exposées à l'amiante: bilan des expériences en cours. *Rev Mal Respir* 1999;16(6bis):1332-49.

173. Paris C, Galateau-Salle F, Creveuil C, Morello R, Raffaelli C, Gillon JC, *et al.* Asbestos bodies in the sputum of asbestos workers: correlation with occupational exposure. *Eur Respir J* 2002;20(11675):73.

174. Paris C, Benichou J, Bota S, Sagnier S, Metayer J, Eloy S, *et al.* Occupational and nonoccupational factors associated with high grade bronchial pre-invasive lesions. *Eur Respir J* 2003;21(2):332-41.

175. Paris C, Benichou J, Raffaelli C, Genevois A, Fournier L, Menard G, *et al.*

Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos. *Scand J Work Environ Health* 2004;30(3):206-14.

176. Paris C, Martin A, Letourneux M, Wild P. Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: a cross-sectional study. *Environ Health* 2008;7:30.

177. Paris C, Thierry S, Brochard P, Letourneux M, Schorle E, Stoufflet A, *et al.* Pleural plaques and asbestosis: dose- and time-response relationships based on HRCT data. *Eur Respir J* 2009;34(1):72-9.

178. Park EK, Sandrini A, Yates DH, Creaney J, Robinson BW, Thomas PS, *et al.* Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(8):832-7.

179. Park EK, Thomas PS, Johnson AR, Yates DH. Osteopontin levels in an asbestos-exposed population. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1362-6.

180. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, *et al.* Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005;353(15):1564-73.

181. Pass HI, Wali A, Tang N, Ivanova A, Ivanov S, Harbut M, *et al.* Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):265-72.

182. Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sarin M, Sugarbaker DJ, *et al.* Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159(5):961-6.

183. Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural disease. *Clin Radiol* 2000;55(6):422-32.

184. Peipins LA, Lewin M, Campolucci S, Lybarger JA, Miller A, Middleton D, *et al.* Radiographic abnormalities and exposure to asbestos-contaminated vermiculite in the community of Libby, Montana, USA. *Environ Health Perspect* 2003;111(14):1753-9.

185. Perdrix A, Yernault JC. Exposition à

l'amiante: la place des épreuves fonctionnelles respiratoires comme outil de dépistage et de suivi. *Rev Mal Respir* 1999;16(6bis):1203-11.

186. Peric I, Arar D, Barisic I, Goic-Barisic I, Pavlov N, Tocilj J. Dynamics of the lung function in asbestos pleural disease. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007;58(4):407-12.

187. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gross IM, Weber DG, Gube M, *et al.* Cancer mortality in a surveillance cohort of German males formerly exposed to asbestos. *Int J Hyg Environ Health* 2009.

188. Pézerat H. Le chrysotile, une variété d'amiante. Des études biaisées, des risques certains. *Préventique Sécur* 2008;(100):30-5.

189. Piirilä P, Lindqvist M, Huuskonen O, Kaleva S, Koskinen H, Lehtola H, *et al.* Impairment of lung function in asbestos-exposed workers in relation to high-resolution computed tomography. *Scand J Work Environ Health* 2005;31(1):44-51.

190. Pintos J, Parent ME, Case BW, Rousseau MC, Siemiatycki J. Risk of mesothelioma and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *J Occup Environ Med* 2009;51(10):1177-84.

191. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, Negri E, Discalzi G, La VC. First and subsequent asbestos exposures in relation to mesothelioma and lung cancer mortality. *Br J Cancer* 2007;97(9):1300-4.

192. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, Negri E, Bilei T, La VC. Mortality from cancer and other causes in the Balangero cohort of chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med* 2009;66(12):805-9.

193. Pohlabein H, Wild P, Schill W, Ahrens W, Jahn I, Bolm-Audorff U, *et al.* Asbestos fibreyears and lung cancer: a two phase case-control study with expert exposure assessment. *Occup Environ Med* 2002;59(6):410-4.

194. Prince P, Boulay ME, Page N, Desmeules M, Boulet LP. Induced sputum markers of fibrosis and decline in pulmonary function in asbestosis and silicosis: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(7):813-9.

195. Radauceanu A, Chouaniere D, Wild P, Hery M. Estimation de l'exposition à l'amiante

lors des activités de traitement de l'amiante en place : proposition d'une matrice tâches-exposition. *Arch Mal Prof Environ* 2008;69(4):586-92.

196. Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer* 2009;100(7):1175-83.

197. Ray M, Kindler HL. Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest* 2009;136:888-96.

198. Reid A, De Klerk N, Ambrosini GL, Olsen N, Pang SC, Berry G, *et al.* The effect of asbestosis on lung cancer risk beyond the dose related effect of asbestos alone. *Occup Environ Med* 2005;62(12):885-9.

199. Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C, Remy J. Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT. *Radiology* 2004;233(1):182-90.

200. Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, Crane M, Adams H, Phillips S. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics* 2002;22 Spec No:S167-S184.

201. Roberts HC, Patsios DA, Paul NS, dePerrot M, Teel W, Bayanati H, *et al.* Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):620-8.

202. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, De Klerk N, *et al.* Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003;362(9396):1612-6.

203. Rodríguez Portal JA, Rodríguez Becerra E, Rodríguez Rodríguez D, Alfageme Michavila I, Quero Martinez A, Diego Roza C, *et al.* Serum levels of soluble mesothelin-related peptides in malignant and nonmalignant asbestos-related pleural disease: relation with past asbestos exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(2):646-50.

204. Rogan WJ, Ragan NB, Dinse GE. X-ray evidence of increased asbestos exposure in the US population from NHANES I and NHANES II, 1973-1978. National Health Examination Survey. *Cancer Causes Control* 2000;11(5):441-9.

205. Roggli VL, Hammar SP, Maddox JC, Henderson DW. Re: The "Helsinki Criteria" for attribution of lung cancer to asbestos exposure: how robust are the criteria? *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(9):1386-7.
206. Ross RM. The clinical diagnosis of asbestosis in this century requires more than a chest radiograph. *Chest* 2003;124(3):1120-8.
207. Schaeffner ES, Miller DP, Wain JC, Christiani DC. Use of an asbestos exposure score and the presence of pleural and parenchymal abnormalities in a lung cancer case series. *Int J Occup Environ Health* 2001;7(1):14-8.
208. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Grégoire M, Copin MC, *et al.* Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1155-60.
209. Scherpereel A. Mésothéliome pleural malin. *Rev Prat* 2009;59(6):751-5.
210. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, De VP, *et al.* Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for management of Malignant Pleural Mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35(3):479-95.
211. Setta JH, Neder JA, Bagatin E, Terra-Filho M, Nápolis LM, dal Corso S, *et al.* Relationship between induced sputum cytology and inflammatory status with lung structural and functional abnormalities in asbestosis. *Am J Ind Med* 2008;51(3):186-94.
212. Sette A, Neder JA, Nery LE, Kavakama J, Rodrigues RT, Terra-Filho M, *et al.* Thin-section CT abnormalities and pulmonary gas exchange impairment in workers exposed to asbestos. *Radiology* 2004;232(1):66-74.
213. Sépia-Santé, Ségala C, Pédrone G, Thomas N, Guillam MT, Nédellec V, *et al.* Enquête épidémiologique : suivi des agents (actifs et retraités) du Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, et du Ministère des affaires étrangères ayant été en fonction de 1972 à 1993 dans l'immeuble amiante, dénommé « le tripode », situé sur l'île Beaulieu de Nantes. Melrand: Sépia-Santé; 2007.
214. Shiomi K, Hagiwara Y, Sonoue K, Segawa T, Miyashita K, Maeda M, *et al.* Sensitive and specific new enzyme-linked immunosorbent assay for N-ERC/mesothelin increases its potential as a useful serum tumor marker for mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1431-7.
215. Silva CI, Muller NL, Neder JA, Nogueira CR, Napolis LM, Terra-Filho M, *et al.* Asbestos-related disease: progression of parenchymal abnormalities on high-resolution CT. *J Thorac Imaging* 2008;23(4):251-7.
216. Smith DD. Failure to prove asbestos exposure produces obstructive lung disease. *Chest* 2004;126(3):1000.
217. Société de pneumologie de langue française. Recommandations de la Société de pneumologie de langue française sur le mésothéliome pleural. Conférence d'experts. *Rev Mal Respir* 2006;23:11S7-11S104.
218. Société française de médecine du travail, Société de pneumologie de langue française, Société d'imagerie thoracique. Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante. Paris, France, 15 janvier 1999. *Rev Mal Respir* 1999;16(6bis):1187-362.
219. Société française de médecine du travail, Société de pneumologie de langue française, Société d'imagerie thoracique. Stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante. Conférence de consensus. *J Radiol* 1999;80(12):1692-7.
220. Soulat JM, Lauque D, Esquirol Y, Déprés M, Giron J, Claudel R, *et al.* High-resolution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust. *Am J Ind Med* 1999;36(6):593-601.
221. Stayner L, Kuempel E, Gilbert S, Hein M, Dement J. An epidemiological study of the role of chrysotile asbestos fibre dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers. *Occup Environ Med* 2008;65(9):613-9.
222. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, *et al.* A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10(5):453-54.
223. Sukanuma N, Kusaka Y, Hering KG, Vehmas T, Kraus T, Parker JE, *et al.* Selection of reference films based on reliability assessment of a classification of high-resolution computed tomography for

pneumoconioses. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79(6):472-6.

224. Thiberville T. Place des techniques endoscopiques endobronchiques pour la détection des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir* 1999;16(6 Pt 2):1263-9.

225. Tiitola M, Kivisaari L, Huuskonen MS, Mattson K, Koskinen H, Lehtola H, *et al.* Computed tomography screening for lung cancer in asbestos-exposed workers. *Lung Cancer* 2002;35(1):17-22.

226. Tiitola M, Kivisaari L, Zitting A, Huuskonen MS, Kaleva S, Tossavainen A, *et al.* Computed tomography of asbestos-related pleural abnormalities. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75(4):224-8.

227. Topcu F, Bayram H, Simsek M, Kaya K, Ozcan C, Isik R, *et al.* High-resolution computed tomography in cases with environmental exposure to asbestos in Turkey. *Respiration* 2000;67(2):139-45.

228. Tossavainen A. International expert meeting on new advances in the radiology and screening of asbestos-related diseases. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(5):449-54.

229. Van Cleemput J, De Raeve H, Verschakelen JA, Rombouts J, Lacquet LM, Nemery B. Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):705-10.

230. Van Cleemput J, De RH, Verschakelen J, Nemery B. The "gold standard" for past asbestos exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):134.

231. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Th SE, Prokop M, de Koning HJ, *et al.* Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer* 2010;102(1):27-34.

232. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, *et al.* Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361(23):2221-9.

233. Vathesatogkit P, Harkin TJ, Addrizzo-Harris DJ, Bodkin M, Crane M, Rom WN. Clinical correlation of asbestos bodies in BAL

fluid. *Chest* 2004;126(3):966-71.

234. Vehmas T, Kivisaari L, Huuskonen MS, Jaakkola MS. Effects of tobacco smoking on findings in chest computed tomography among asbestos-exposed workers. *Eur Respir J* 2003;21(5):866-71.

235. Vehmas T, Kivisaari L, Huuskonen MS, Jaakkola MS. Scoring CT/HRCT findings among asbestos-exposed workers: effects of patient's age, body mass index and common laboratory test results. *Eur Radiol* 2005;15(2):213-9.

236. Vehmas T, Hiltunen A, Kivisaari L, Leino-Arjas P. Atherosclerotic and pleural calcifications are related among asbestos-exposed workers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(5):599-601.

237. Verger P, Arnaud S, Ferrer S, Iarmarcovai G, Saliba ML, Viau A, *et al.* Inequities in reporting asbestos-related lung cancer: influence of smoking stigma and physician's specialty, workload and role perception. *Occup Environ Med* 2008;65(6):392-7.

238. Viau A, Arnaud S, Ferrer S, Larmacovai G, Saliba ML, Souville M, *et al.* Facteurs associés à la sous-déclaration par les médecins des cancers bronchopulmonaires liés à l'amiante. *Rev Prat* 2009;58(19 Suppl):9-15.

239. Vierikko T, Järvenpää R, Autti T, Oksa P, Huuskonen M, Kaleva S, *et al.* Chest CT screening of asbestos-exposed workers: lung lesions and incidental findings. *Eur Respir J* 2007;29(1):78-84.

240. Vierikko T, Kivistö S, Järvenpää R, Uitti J, Oksa P, Virtema P, *et al.* Psychological impact of computed tomography screening for lung cancer and occupational pulmonary disease among asbestos-exposed workers. *Eur J Cancer Prev* 2009;18(3):203-6.

241. Vierikko T, Jarvenpaa R, Toivio P, Uitti J, Oksa P, Lindholm T, *et al.* Clinical and HRCT screening of heavily asbestos-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;83(1):47-54.

242. Vujovic M, Vujovic I, Kuzmanic I. The application of new technologies in diagnosing occupational asbestosis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2003;54(4):245-52.

243. Wang XR, Yano E, Wang M, Wang Z,

Christiani DC. Pulmonary function in long-term asbestos workers in China. *J Occup Environ Med* 2001;43(7):623-9.

244. Weber MA, Bock M, Plathow C, Wasser K, Fink C, Zuna I , *et al.* Asbestos-related pleural disease: value of dedicated magnetic resonance imaging techniques. *Invest Radiol* 2004;39(9):554-64.

245. Weill D, Weill H. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(5):527-8.

246. Whitehouse AC. Asbestos-related pleural disease due to tremolite associated with progressive loss of lung function: serial observations in 123 miners, family members, and residents of Libby, Montana. *Am J Ind*

Med 2004;46(3):219-25.

247. Whitman GJ, Niklason LT, Pandit M, Oliver LC, Atkins EH, Kinnard O, *et al.* Dual-energy digital subtraction chest radiography: technical considerations. *Curr Probl Diagn Radiol* 2002;31(2):48-62.

248. Wraith D, Mengersen K. Assessing the combined effect of asbestos exposure and smoking on lung cancer: a Bayesian approach. *Stat Med* 2007;26(5):1150-69.

249. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E , *et al.* Clinical Value of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Differentiation of Malignant Mesothelioma from Asbestos-Related Benign Pleural Disease: An Observational Pilot Study. *J Thorac Oncol* 2009;4(12):1480-4.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Association Nationale de Défense des Victimes de l'Amiante (Andeva)
- Regroupement des Sociétés Scientifiques de Médecine Générale (RSSMG)
- Société Française de Médecine du Travail (SFMT)
- Société Française de Radiologie (SFR)
- Société Française de Santé Publique (SFSP)
- Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

Comité d'organisation

Pr Durocher Alain, Saint-Denis - chef de projet HAS

Pr Frija Jacques, radiologue, Paris

Dr Gislard Antoine, médecin du travail, Rouen - chargé de projet HAS

Pr Lasfargues Gérard, médecin du travail, Maison-Alfort

Pr Lemarié Étienne, pneumologue, Tours

Dr Pauly Jean-Marc, médecin généraliste, Rodemack

Dr Ricard Emmanuel, médecin de santé publique, Vandoeuvre-lès-Nancy

Mme Voisin Marie-José, maître de conférences, représentante d'usagers, Andeva, Paris

Commission d'audition

Pr Paris Christophe, médecin du travail, Nancy – président de la commission d'audition

M. Parigot Michel, chercheur CNRS, représentant d'usagers, Andeva, Paris – vice-président de la commission d'audition

M. Bobbio Alain, bénévole Andeva, Paris

Mme Boutin Anne, infirmière, Bouffemont

Dr Coeroli Jean-Noël, médecin généraliste, Marseille

Pr Grenier Philippe, radiologue, Paris

M. Guillemain Michel, professeur honoraire, Crissier - Suisse

Dr Jouzel Jean-Noël, sociologue, chercheur CNRS, Paris

Pr Laurent François, radiologue, Pessac

Dr Lefébure Patricia, médecin généraliste, La-Celle-Saint-Cloud

Mme Luce Danièle, directeur de recherche Inserm, Villejuif

Dr Mezzadri Ange, médecin du travail, Paris

Pr Pairon Jean-Claude, médecin du travail, Créteil

Dr Rogeaux Yves, pneumologue retraité, Lille

Pr Scherpereel Arnaud, pneumologue, Lille

Pr Durocher Alain, Saint-Denis - chef de projet HAS

Dr Gislard Antoine, médecin du travail, Rouen - chargé de projet HAS

Experts

Pr Ameille Jacques, pneumologue/médecin du travail, Garches

Pr Bergeret Alain, médecin du travail, Pierre Bénite

Mme Billon-Galland Marie-Annick, directrice du Laboratoire d'Étude des Particules (LEPI) – Ville de Paris, Paris

Pr Brochard Patrick, médecin du travail, Bordeaux

Pr Caillard Jean-François, médecin du travail, Rouen

Pr Carette Marie-France, radiologue, Paris

Dr Carton Matthieu, épidémiologiste, Villejuif

Pr Chailleux Edmond, pneumologue, Nantes

Pr Dalphin Jean-Charles, pneumologue, Besançon

Pr Ferretti Gilbert, radiologue, Grenoble

Pr Frimat Paul, médecin du travail, Lille

Pr Goldberg Marcel, médecin de santé publique, Villejuif

Dr Héry Michel, chargé de mission INRS, Paris

Dr Imbernon Ellen, épidémiologiste, Saint-Maurice

Pr Letourneux Marc, médecin du travail, Caen

Dr Pascual Marie, médecin du travail, Lognes

Dr Rolland Patrick, épidémiologiste, Saint-Maurice
Dr Sandret Nicolas, médecin du travail, Paris

Dr Schorlé Évelyne, médecin conseil à la Sécurité Sociale, Lyon
Pr Zalcman Gérard, pneumologue, Caen

Modérateurs

Pr Fournier Michel, pneumologue, Paris
Pr Frija Jacques, radiologue, Paris
Dr Grignet Jean-Pierre, pneumologue, Denain
Pr Lasfargues Gérard, médecin du travail, Maison-Alfort
Pr Lemarié Étienne, pneumologue, Tours

Dr Pauly Jean-Marc, médecin généraliste, Rodemack
Dr Ricard Emmanuel, médecin de santé publique, Vandoeuvre-lès-Nancy
Mme Voisin Marie-José, maître de conférences, représentante d'usagers, Andeva, Paris

